

Aus der Abteilung für klinische Immunologie und
Asthma-Poliklinik der Freien Universität Berlin
(Wissenschaftliche Einrichtung 15, Fachbereich 3)
Leitender Arzt: Professor Dr.med. Gert Kunkel

**ÜBER DIE AMBULANTE BEHANDLUNG VON PATIENTEN
MIT CHRONISCH-OBSTRUKTIVEN
ATEMWEGSEKRANKUNGEN MIT RETARDIERTEM
THEOPHYLLIN-ÄTHYLENDIAMIN**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Joachim P. Schupp
aus Emden

1983

Aus der Abteilung für klinische Immunologie und
Asthma-Poliklinik der Freien Universität Berlin
(Wissenschaftliche Einrichtung 15, Fachbereich 3)
Leitender Arzt: Professor Dr. med. Gert Kunkel

ÜBER DIE AMBULANTE BEHANDLUNG VON PATIENTEN MIT
CHRONISCH - OBSTRUKTIVEN ATEMWEGSERKRANKUNGEN
MIT RETARDIERTEM THEOPHYLLIN - ÄTHYLENDIAMIN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Joachim P. Schupp
aus Emden

Referent: Professor Dr. med. Gert Kunkel

Korreferent: Professor Dr. med. Klaus Borner

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fach-
bereiche der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 19. Juli 1983

Gewidmet

meiner geliebten Frau Alena

und

meinem lieben Töchterchen Jennifer



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546623_0015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung und Fragestellung	1
2. Die Geschichte des Pharmakons Theophyllin	3
3. Das Pharmakon Theophyllin	4
4. Charakterisierung des Krankheitsbildes Asthma bronchiale	5
5. Die Pharmakodynamik des Theophyllins	7
5.1 Wirkung auf die Atemfunktion	7
5.1.1 Hemmung der intrazellulären Phospho- diesterase	7
5.1.2 Andere pharmakodynamische Wirkungen auf die Atemfunktion	10
5.2 Kardiovaskuläre Wirkungen	11
5.2.1 Wirkungen auf das Myocard	11
5.2.2 Wirkungen auf den Kreislauf	12
5.2.3 Sonstige Wirkungen	13
5.3 Toxische Wirkungen	14
6. Die Pharmakokinetik des Theophyllins	16
6.1 Zubereitungsformen und Bioverfügbarkeit	16
6.2 Lösungskinetik und Resorption von Retard- präparaten	17
6.3 Die Verteilung des Theophyllins im Plasma	19
6.4 Metabolismus und Ausscheidung von Theophyllin	20
6.5 Äußere Einflüsse auf die Elimination	23
6.5.1 Das Alter	23
6.5.2 Das Geschlecht	24
6.5.3 Das Körpergewicht	24
6.5.4 Die Ernährung	25
6.5.5 Rauchgewohnheiten	25
6.5.6 Induktion der eigenen Biotransformation	26

6.5.7	Die Dosisabhängigkeit der Theophyllin-clearance	26
6.5.8	Interaktion mit anderen Medikamenten	27
6.5.9	Abschließende Übersicht	30
7.	Die Beziehung zwischen Theophyllinserumkonzentration und therapeutischer Wirkung	31
8.	Die erforderliche therapeutische Dosis bei einigen Vergleichspräparaten	34
9.	Methoden zur Bestimmung von Theophyllin im Serum und Plasma	38
10.	Patienten, Methoden, Versuchsaufbau	39
10.1	Patienten	39
10.2	Methoden	
10.3	Versuchsaufbau	40
10.3.1	1. Untersuchungsabschnitt: Theophyllin-Äthylendiamin-Titration	42
10.3.2	2. Untersuchungsabschnitt: Dosistitration und Variation der Einnahmezeit	43
10.3.3	3. Untersuchungsabschnitt: Optimierung der Einnahmezeiten bei 2 verschiedenen Theophyllintagesdosen	44
11.	Ergebnisse	45
11.1	1. Untersuchungsabschnitt	45
11.1.1	Vorphase ohne Theophyllinmedikation	45
11.1.2	Die ersten drei Behandlungstage (72-Stundenprofil)	46
11.1.3	Dosistitration mit Theophyllin (Übersicht)	48
11.1.4	1. Periode - Tagesdosis 900 mg	49
11.1.5	2. Periode - Tagesdosis 675 mg	50
11.1.6	3. Periode - Tagesdosis 450 mg	52

11.1.7	Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfungen	54
11.1.8	Nebenwirkungen	55
11.1.9	Beziehung zwischen Theophyllinserumkonzentration und den gemessenen Parametern (PEF, BD, SC)	56
11.1.10	Die Compliance der Patienten	57
11.2	2. Untersuchungsabschnitt	58
11.2.1	Dosissteigerung und Variation der Einnahmezeit (Übersicht)	58
11.2.2	Vorphase ohne Theophyllinmedikation	59
11.2.3	1. Periode - Tagesdosis 900 mg	59
11.2.4	2. Periode - Tagesdosis 1125 mg	60
11.2.5	3. Periode - Tagesdosis 1350 mg	61
11.2.6	Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfungen	63
11.2.7	Nebenwirkungen	63
11.3	3. Untersuchungsabschnitt	64
11.3.1	Optimierung der Einnahmezeiten bei 2 verschiedenen Theophyllintagesdosen (Übersicht)	64
11.3.2	1. Periode - Tagesdosis 900 mg	65
11.3.3	2. Periode - Tagesdosis 1125 mg	65
11.3.4	Nebenwirkungen	66
11.4	Zusammenfassende Darstellung des ersten und dritten Untersuchungsabschnittes	66
11.4.1	Der Verlauf der gemessenen Parameter bei Rauchern und Nichtrauchern	67
11.5	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	69
12.	Diskussion der Ergebnisse	70
12.1	Serumkonzentration von Theophyllin	71
12.2	Tagesrhythmik des bronchomotorischen Tonus	73

12.3	Serumkonzentration von Theophyllin im Steady State	76
12.4	Indikation von regelmäßigen Theophyllin- Spiegelbestimmungen im Serum	77
12.5	Beobachtete Nebenwirkungen in Relation zur Dosis und Theophyllinserumkonzentration	78
12.6	Unterschiede zwischen Rauchern und Nicht- rauchern	80
12.7	Abschlußdiskussion	81
13.	Zusammenfassung	82
14.	Anhang: Tabellen	84
15.	Literaturverzeichnis	133
16.	Danksagung	
17.	Lebenslauf	

Verwendete Abkürzungen:

TÄD	Theophyllin-Äthylendiamin = Aminophyllin Im Ergebnisteil wird die Abkürzung TÄD für das retardierte Theophyllin-Äthylendiaminpräparat (Phyllotemp retard ^R) verwendet
mg TÄD/d	mg Dosis von Theophyllin-Äthylendiamin in Retardform pro Tag = pro die
SC	Symptome-Score = subjektives Wohlbefinden der Patienten in bezug auf Husten, Dyspnoe und Auswurf
BD	Bronchodilatatorverbrauch (Sympathomimeticum als Dosieraerosol)
PEF	Peak-Expiratory-Flow = Peak-Flow = maximale expiratorische Atemstromstärke (l/min)
FRC	Funktionelle Residualkapazität
RV	Residualvolumen
VC	Vitalkapazität
FEV ₁	Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (Tiffeneau)
R	Resistance
A	Absolutwerte
Rel.	Relativwerte in % der Norm
AUC	Area under the curve. Fläche unter der Theophyllinkonzentration / Zeitkurve während eines Dosierungsintervalls
VP	Vorphase



1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Die vorliegende Arbeit beruht auf den Ergebnissen, die bei der Behandlung von 15 gründlich untersuchten Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen mit einer Theophyllin - Äthylendiamin - Retardzubereitung * erzielt wurden.

Die Untersuchung wurde vor dem Hintergrund durchgeführt, daß in den letzten Jahren eine wachsende Anzahl von Publikationen auf eine enge Beziehung zwischen Theophyllinserumspiegeln und klinischer Besserung hinweist (58, 96, 106, 159).

Im allgemeinen wird eine therapeutische Wirkung schon bei 5 mg/l Theophyllin nachweisbar (86, 96). Die klinische Besserung nimmt bis zu Werten von über 20 mg/l zu, obgleich höhere Serumspiegel mit einer steigenden Nebenwirkungsrate einhergehen.

Aus klinischer Sicht besteht der Eindruck, daß die Wirkung des Pharmakons Theophyllin stark von verschiedenen Faktoren abhängt.

Diese sind:

1. Schwere der Atemwegsobstruktion
2. erhebliche intra- und interindividuelle Schwankungen
3. Beeinflussung durch Rauchen und Ernährung
4. Veränderungen der Theophyllinclearance durch Erkrankungen oder Komplikationen während des Behandlungszeitraums wie Leberschäden oder Atemwegsinfektionen
5. Körpergewicht.

Hieraus ist zu folgern, daß die Theophyllindosis den individuellen Gegebenheiten des Patienten angepaßt werden sollte. Ob dafür ein apparativ und finanziell

* Phyllotemp retard, Mundipharma GmbH, Limburg/Lahn

aufwendiges, sogenanntes "drug-monitoring" indiziert ist, wird von manchen Klinikern bezweifelt (32, 92). Um hinsichtlich dieser Bedenken gegen wiederholte Theophyllinserumspiegelbestimmungen im Rahmen der Behandlung nähere Aufschlüsse zu erhalten, wurde eine Dosistitrationsstudie unter besonderer Berücksichtigung der Theophyllinkinetik durchgeführt.

Es sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Welche Theophyllin-Serumspiegel müssen erreicht werden, um klinisch meßbare Wirkungen bei Langzeittherapie zu erreichen?
2. Läßt sich die Tagesrhythmik des bronchomotorischen Tonus durch die Dosis und die Variation der Einnahmezeit verbessern?
3. Tritt ein steady-state der Theophyllinserumspiegel auf, und läßt sich ein Plateau erzielen?
4. Sind regelmäßige Theophyllin-Spiegelbestimmungen (drug-monitoring) für die ambulante Behandlung notwendig, und wann müssen diese erhoben werden?

2. DIE GESCHICHTE DES PHARMAKONS THEOPHYLLIN

Die Xanthin - Alkaloide (Theophyllin, Coffein und Theobromin) sind schon seit Jahrhunderten in Form von pflanzlichen Extrakten in Gebrauch. So enthält die Pflanze *Coffea arabica* Coffein, die Blätter der *Thea sinensis* Coffein und Theophyllin.

Kakao aus der Pflanze *Theobroma cacao* enthält Coffein und Theobromin. Das südamerikanische Nationalgetränk Maté und auch die bei uns so beliebten Cola-Getränke enthalten Coffein.

Eine Legende erzählt, daß erstmals arabische Schafhirten nach Genuß der Kaffeepflanze die belebende und ermunternde Wirkung entdeckten, da sie die ganze Nacht über nicht schlafen konnten und stattdessen lustig umhertanzten (RITCHIE, 133).

Theophyllin (1,3-Dimethylxanthin) hat seinen Namen von den Blättern (griechisch *phyllon* = Blatt) der Tee-pflanze *Thea sinensis*, in denen es in kleineren Mengen vorkommt.

Die folgende Tabelle gibt Auskunft über die Entwicklungsgeschichte der Theophyllintherapie:

1885	Entdeckung des Theophyllins durch A. Kossel
1900	Synthese des Theophyllins durch W. Traube
1905	Aufklärung der Strukturformel der Purine durch E. Fischer
1907	Synthese des Theophyllin-Äthylendiamins durch R. Grüter
1922	Beschreibung der bronchospasmolytischen Wirkung durch S. Hirsch
1937	Erfolgreiche Anwendung von Theophyllin bei persistierender Dyspnoe durch G. R. Herrmann und M. B. Aynesworth

- 1949 Spektrophotometrische Theophyllinbestimmungsmethode von J. A. Schack und S. H. Waxler
- 1962 Entdeckung des Wirkungsmechanismus als Phosphodiesterase-Inhibitor durch R. W. Butcher und E. W. Sutherland
- 1974 Gaschromatographische Theophyllinbestimmung durch B. P. Shah und S. Riegelman
- 1974 Hochdruckflüssigkeitschromatographie, R. D. Thompson
- 1976 Radioimmunassay, beschrieben von C. E. Cook et al.
- 1977 Enzymimmunoassay, J. B. Gushaw et al.

Tabelle Nr. 1: Die Geschichte der Theophyllintherapie

3. DAS PHARMAKON THEOPHYLLIN

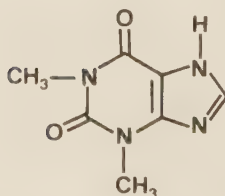


Abb. Nr. 1: Strukturformel des Theophyllin

Die Xanthine sind schwach basische Alkaloide. Sie sind gewöhnlich in Form von löslichen Doppelsalzen zubereitet. Heute am häufigsten verwendet wird das Theophyllin-Äthylendiamin.

Es besteht aus einer Kombination aus ca. 80 % wasserfreiem Theophyllin und 20 % Äthylendiamin.

Es wird als Puder oder in Form von Granula hergestellt und hat einen leicht ammoniakalischen Geruch und einen bitteren Geschmack (RITCHIE, 133).

Das Äthylendiamin verbessert nicht nur die Löslichkeit des Theophyllins, sondern stimuliert angeblich selbst die Atmung (ZIMENT, 182).

Neben dem Theophyllin-Äthylendiamin existiert zur Zeit eine Reihe von anderen Salzen, wie das Cholintheophyllinat und analogen Derivaten, wie das Diprophyllin. In vergleichenden Studien wurden sie hinsichtlich ihrer Pharmakodynamik und -kinetik untersucht (ROTH, 136; DANN, 29; FUCHS, 41; BROWN, 19; JACOBI, 54).

Wie die Entwicklungsgeschichte (S. 3, 4) zeigt, wird das Theophyllin nun fast ein halbes Jahrhundert in der medikamentösen Therapie der chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen eingesetzt.

Die Applikationsformen reichen von intravenös über intramuskulär, per os, per rectum bis per inhalationem. Im folgenden wird für Theophyllin-Äthylendiamin bzw. Aminophyllin die Abkürzung TÄD verwandt (s. Kap. : "Verwendete Abkürzungen"). Die Bezeichnung Theophyllin bezieht sich nur auf die wasserfreie Base.

4. CHARAKTERISIERUNG DES KRANKHEITSBILDES ASTHMA BRONCHIALE

Das Krankheitsbild Asthma bronchiale wird in folgende Formen eingeteilt:

- a) Das extrinsic- oder atopische Asthma entspricht dem Reaktionstyp I der allergischen Reaktion (Soforttyp).
- b) Das intrinsic-Asthma (nichtallergisch) mit einer Hyperreaktivität der Luftwege gegenüber einer Reihe von chemischen, physikalischen oder infektiiven Stimuli (Reflexbronchokonstriktion).
- c) Das mixed-type-Asthma bronchiale als allmählicher Übergang von a) nach b).
- d) Das exercise-induced Asthma bronchiale läuft pathophysiologisch wahrscheinlich über ein Mißverhältnis in der Synthese der verschiedenen Prostaglandine ($\text{PGF}_{2\alpha}$, PGE) ab.
- e) Eine Sonderstellung nehmen psychische Einflüsse ein. Sie können über α -Rezeptorstimulation oder zentrale Vagusstimulation bei vorhandener bronchialer Hyperreaktivität zur Bronchokonstriktion führen.

Der Kliniker versteht unter dem Asthma bronchiale das Auftreten akuter, sich wiederholender Ruheluftnotzustände, die durch eine plötzlich einsetzende Bronchialobstruktion bedingt sind und von Pfeifen sowie einem expiratorischen Giemen begleitet werden (HERXHEIMER, 52; SCHMENGLER, 140).

Die Ruheluftnotzustände treten charakteristischerweise in den Abend- und Nachtstunden sowie am frühen Morgen auf. Auffallend ist, daß der Husten meistens im Anschluß an die Atemnot auftritt, ein wichtiger Hinweis zur Abgrenzung gegenüber der mit Obstruktion einhergehenden Bronchitis, bei der es gewöhnlich erst nach vorausgegangenen Hustenattacken zur Atemnot kommt (HERXHEIMER, 52; KUNKEL, 74).

5. DIE PHARMAKODYNAMIK DES THEOPHYLLINS

Den Methylxanthinen werden folgende Wirkungen zugesprochen:

- bronchospasmolytische
- atemanaleptische
- vasodilatatorische
- positiv inotrope
- antiallergische
- spasmolytische auf die glatte Muskulatur
- diuretische.

5.1. Wirkung auf die Atemfunktion

Die Hauptwirkung des Theophyllins ist die Bronchodilatation durch Relaxation der Bronchialmuskulatur.

Die Obstruktion beim Asthma bronchiale ist bedingt durch:

- Bronchiolenspasmus
- Schleimhautödem
- Hypersekretion eines zähen Schleims
- expiratorische Kompression der Bronchien.

Diese Veränderungen spielen sich überwiegend in den intermediären Bronchien und den distal davon gelegenen Abschnitten ab. Jede dieser anatomischen Strukturen des Bronchialsystems (glatte Muskulatur, Gefäßnetz, Bronchialschleimhaut) kann allein oder auch gemeinsam das Substrat für die Obstruktion und das klinische Bild mit Dyspnoe, Husten und Hypersekretion sein (KUNKEL, 74).

5.1.1 Hemmung der intrazellulären Phosphodiesterase

Die Xanthinderivate greifen in die Regulation des bronchomotorischen Tonus ein, indem sie die für den Abbau des zyklischen Adenosinmonophosphats (3'5'-cAMP) verantwortliche intrazelluläre Phosphodiesterase hemmen. 3'5'-cAMP aktiviert Proteinphosphokinasen, die durch Phosphorylierung inaktive in aktive Enzyme überführen. Zwischen zyklischem Guanosinmonophosphat (3'5'-cGMP) und 3'5'-cAMP scheint offenbar ein entgegengesetzter Effekt

zu bestehen (AUSTEN, 7).

Nach cholinergem Stimulus kommt es über die Erhöhung von 3'5'-cGMP zur Freisetzung von Mediatoren (Histamin, SRS-A, ECF-A, Bradikinin) und damit zur Reflexbronchokonstriktion.

Die Gabe eines β -rezeptorenstimulierenden Medikaments dagegen aktiviert die membrangebundene Adenylcyclase und erhöht die intrazelluläre Konzentration von 3'5'-cAMP in der Bronchialschleimhaut (NOMURA, 108) und in den Mastzellen (SULLIVAN, 151). Dieses führt zur Relaxation und reduzierter Mediatorenliberation. Die Hydrolyse vom 3'5'-cAMP zu 5'-AMP ist abhängig von der Aktivität der Phosphodiesterase.

Folgendes Schema soll diesen Mechanismus verdeutlichen:

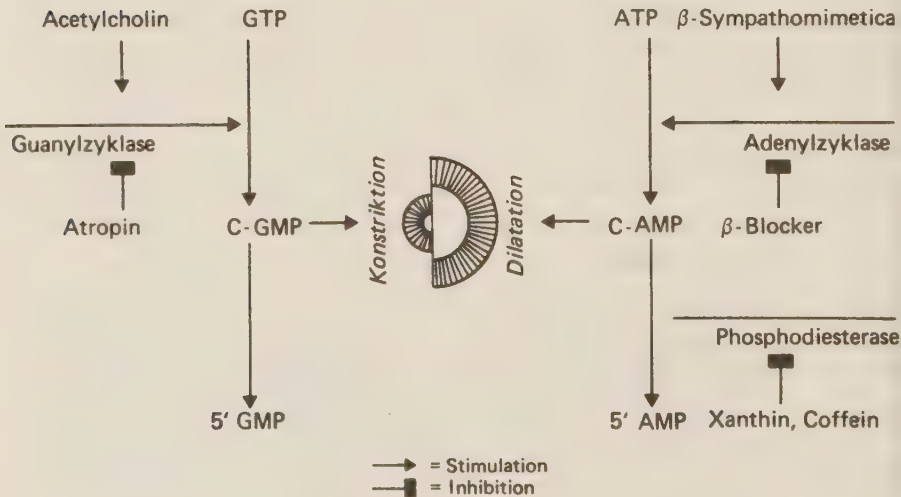


Abb. Nr. 2: Die Regulation des bronchomotorischen Tonus

In vitro Studien von BUTCHER, BAIRD und SUTHERLAND (20) zeigten, daß das Enzym Phosphodiesterase durch Theophyllin gehemmt wird. Durch die daraus resultierende, erhöhte 3'5'-c-AMP-Konzentration kommt es zur Erhöhung des sympathischen Tonus der bronchialen β -Rezeptoren und damit zur Bronchospasmolyse. Das 3'5'-c-AMP scheint vor allem über die Kontrolle von Zellpermeabilitäten, insbesondere für Calcium, an der Auflösung von Sekretionsvorgängen wie etwa der Histaminfreisetzung sowie deren Unterbindung beteiligt zu sein. POLSON et al. (125) bezweifelten 1978 den alleinigen Mechanismus der Theophyllinwirkung über die Phosphodiesterasehemmung. Sie fanden nur eine geringe Hemmung der durch die Phosphodiesterase katalysierten Hydrolyse des 3'5'-c-AMP bei therapeutischen Theophyllinspiegeln.

Auch andere Autoren (ENDRES, 35; POLPCEK, 124; BLINKS, 15; MARCUS, 85) stimmen dem Konzept der Wirkung über die Phosphodiesterasehemmung nicht zu. Eine große Anzahl von anderen Stoffen hemmt die 3'5'-c-AMP-abhängige Phosphodiesterase im millimolaren Bereich, ohne jedoch die Wirkung des Theophyllins zu besitzen. Ausserdem ist die Phosphodiesterase ein intrazelluläres Enzym, während die Theophyllin-hemmbareren Adenosinwirkungen auf der Erregung eines Rezeptors an der Außenseite der Zellmembran beruhen.

So wird diskutiert, daß das Theophyllin seine therapeutischen Wirkungen wahrscheinlich eher über eine kompetitive Hemmung des Adenosins entfaltet (OSSWALD, 115; SCHMUTZLER, 141; ALLY, 4; FREDHOLM, 39).

5.1.2 Andere pharmakodynamische Wirkungen auf die Atemfunktion

Eine weitere Beobachtung betrifft die Membranstabilisierung der Mastzelle mit dadurch verminderter Freisetzung von Histamin und Slow-reacting-substance (SRS-a).

Auch soll die Freisetzung von proteolytischen Enzymen aus Leukozyten vermindert werden, was für die Entstehung der Atemwegsobstruktion von Bedeutung ist (ULMER, 160).

SUTTON (152) beschrieb 1980 die Wirkung von Theophyllin auf die tracheobronchiale mukoziliäre Clearance. Die Geschwindigkeit des Schleimtransportes wurde bestimmt, und man fand eine Beschleunigung durch Theophyllinpräparate sowohl am Tag als auch in der Nacht.

AUBIER, DE TROYER und SAMPSON (6) untersuchten 1981 den Einfluß des Theophyllins auf die Kontraktilität des Zwerchfells. Sie fanden anhand von Druckmessungen eine deutliche Besserung der diaphragmatischen Kontraktilität und eine langsamere Ermüdbarkeit der respiratorischen Muskulatur.

DOROW und SCHMUTZLER (31) beschrieben 1978 die Wirkung eines Theophyllinpräparates (SCHRADER, 142; ROCKHOFF, 134) auf Atemwegswiderstände und arterielle Blutgase. Bei einer Dosierung von 700 mg TÄD/d traten ein deutlicher Abfall der Resistance und ein signifikanter Anstieg der Sauerstoff-Partialdrücke im arteriellen Blut auf. Die Kohlendioxyd-Partialdrücke fielen ab (WIESZMANN, 175). Dieses dürfte ein Ausdruck einer gesteigerten alveolären Ventilation und Lungenperfusion infolge abnehmender Bronchialobstruktion sein.

5.2. Kardiovaskuläre Wirkungen

5.2.1 Wirkung auf das Myocard

HEMPELMANN (48) bestätigte 1978 an 24 Patienten einen positiv chronotropen und positiv inotropen Effekt des Theophyllins. In Abhängigkeit von der Injektionsgeschwindigkeit kann es aber auch zu einer Herzfrequenzsenkung durch Erregung zentraler Vaguskerne kommen (TONG, 157).

Die verbesserte Inotropie des Herzens, erkennbar an einem Anstieg in der Geschwindigkeit der isometrischen Kontraktion, erklärt man sich durch gesteigerte Calciumutilisation des Aktin-Myosin-Systems bei erhöhtem 3'5'-c-AMP durch Phosphodiesterasehemmung bzw. Adenosin-Antagonismus.

In niedrigen Konzentrationen führen die Methylxanthine zu einer Steigerung der Freisetzung von Ca^{2+} aus spezifischen Orten der Zellmembran (transversales sarkoplasmatisches Retikulum der Skelett- und Herzmuskulatur, Membran der postganglionären parasympathischen Nervenendigungen sowie der Nebennierenmarkzellen).

In höheren Konzentrationen kommt es zur Erhöhung der Ca^{2+} -Permeabilität in Ca^{2+} -speichernden Zellorganellen (longitudinales sarkoplasmatisches Retikulum sowie Mitochondrien der Herz- und Skelettmuskulatur) mit starker Zunahme der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration, wobei in der Skelettmuskulatur unter experimentellen Bedingungen maximale Kontraktionen auftreten. Die Effekte auf die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration liegen vor allem den Methylxanthinwirkungen auf die elektromechanische (Steigerung der Kontraktilität) sowie elektrosekretorische Kopplung (Freisetzung von Adrenalin) zugrunde.

Nach Ansicht von HEMPELMANN (48), SCHMID (139), TONG (157) und ABRAMS (1) ist Theophyllin nicht nur bei der Behandlung obstruktiver Ventilationsstörungen von Nutzen, sondern auch zur Therapie einer Herzinsuffizienz vom Typ "congestive heart failure". Es wirkt stimulierend auf das Myocard, senkt den venösen Rückfluß und vergrößert das Schlagvolumen bei abnehmendem linksventriculärem Füllungsdruck, so daß eine günstige Beeinflussung des insuffizienten Herzens daraus resultieren kann.

5.2.2 Wirkung auf den Kreislauf

Der Theophyllineffekt auf den Blutdruck im Sinne einer Hypotension wird durch die depressorische Wirkung des Lösungsmittels Äthylendiamin verstärkt (SCHMID, 139). Die hämodynamischen Effekte von Aminophyllin sind durch Herzkatheteruntersuchungen an Patienten mit Vitien (KLEIN, 70; MURPHY, 100; PARKER, 117) und auch an Patienten mit chronisch pulmonaler Obstruktion (HELANDER, 47; PANTZER, 116; PARKER, 118; REES, 138 und SCHÜREN, 143) geprüft worden.

Einigkeit besteht darüber, daß der Druck in der A. pulmonalis und der Lungengefäßwiderstand abnehmen. Zum einen kommt es zu einer Zunahme des Gesamtquerschnittes der Lungenkapillaren durch verminderten bronchomotorischen Tonus, zum anderen wird eine aktive Vasodilation im Bereich der kleinen muskelhaltigen Lungenarteriolen angenommen (SCHÜREN, 143; PARKER, 118).

Die folgende Tabelle faßt die kardiovaskulären Wirkungen noch einmal zusammen:

	Gesunde	Patienten mit Herzinsuffizienz
Herzfrequenz	↓	↑
Herzzeitvolumen	↓	↑
Vorhofdruck (re.)	↓	↓
mittl. systol. Druck	○	↓
Pulmonaldruck	↓	↓
periph. Widerstand	↑	↓
AVD-O ₂	↑	↑
Dosis	0,25 g i.V. 0,3 g i.V.	
Wirkungsdauer	15-35 min	10-20 min

Tabelle Nr. 2: Die Wirkung von Theophyllin auf den Kreislauf von Gesunden bzw. Patienten mit Herzinsuffizienz nach MAXWELL (1959) (87) und STORSTEIN (1958) (150) aus FORTH (38)

5.2.3 Sonstige Wirkungen

Neben den Pulmonalgefäßen dilatieren die Methylxanthine auch die Nieren-, Coronar- und peripheren Gefäße. Die Diurese nach Einnahme von Xanthinderivaten ist das Resultat dreier Einzeleffekte:

1. Durch die positiv inotrope Wirkung an der Herzmuskulatur wird die Nierendurchblutung und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) erhöht;
2. Die tubuläre Nettoresorption von NaCl wird gehemmt;
3. Die Durchblutung des Nierenmarks nimmt überproportional zu, wodurch die Voraussetzung für die Harnkonzentrierung nicht mehr gegeben ist (FORTH, 38).

Der Mechanismus der erregenden Wirkung auf das ZNS ist noch nicht geklärt, doch spricht eine gewisse Korrelation zwischen der c-AMP-Konzentration bzw. Phosphodiesteraseaktivität und der Sensitivität gegenüber der Theophyllinwirkung in den einzelnen Hirnpartien für eine ursächliche Rolle der Phosphodiesterasehemmung. Der cerebrale Gefäßwiderstand wird im Gegensatz zu den anderen Gefäßen mit dosisabhängiger Abnahme der Durchblutung und des intrakraniellen Druckes erhöht. Dies soll durch eine direkte Wirkung auf die glatte Muskulatur cerebraler Arteriolen geschehen. So ist auch die Wirkung bei vasomotorischen Kopfschmerzen zu verstehen.

5.3. Toxische Wirkungen

Die allgemein in der Literatur beschriebenen Nebenwirkungen sind:

Nausea	Nervosität
Schwindel	Krampfanfälle
Erbrechen	Angst
Vollgefühl im Magen	Diarrhoe
vermehrte Diurese, Nykturie	Tachycardien
Polydipsie	Retrosternalschmerzen
Ein- und Durchschlafstörungen	Globusgefühl im Hals
Kopfschmerzen	Pruritus

In Abhängigkeit von hohen Theophyllindosen und hohen Serumspiegeln treten diese toxischen Effekte auf (HENDELES, 49, 51; JACOBS and SENIOR, 56; JENNE, 58; KORDASH, 71; ZWILLICH, 183; WEINBERGER, 166, 167). JENNE et al. (58) beschrieben 1972 Nebenwirkungen wie Anorexie, Nausea und Erbrechen bei Serumspiegeln über 20 mg/l. Jedoch tolerieren 5 - 15 % der Patienten die oralen Theophyllinpräparate auch unter einem Spiegel von 15 mg/l schlecht.

Schwerwiegende Nebenwirkungen wie cardiale Arrhythmien, cerebrale Krämpfe oder sogar Herz- und Kreislaufstillstand wurden bei Theophyllinkonzentrationen zwischen 20 und 40 mg/l beobachtet. Diese toxischen Folgen treten jedoch weniger bei oraler Verabreichung als bei zu schneller i. v. Injektion auf.

Der höchste gemessene Theophyllinserumspiegel liegt bei 150 mg/l und wurde überlebt (BORNER, pers. Mittlg.). Bei der Behandlung von Apnoe im Neugeborenenalter wurden neben den genannten toxischen Wirkungen des Theophyllins auch ein verzögerter Verschluss des Ductus Botalli sowie eine veränderte Plättchenaggregation beobachtet (MORENS, 99; BAUER, 13).

Bei jungen Frauen wird ein Zusammenhang zwischen Einnahme von Methylxanthinen und der Mastopathia fibroadenomatosa diskutiert. Es scheint möglich, daß diese Erkrankung durch Methylxanthine induziert wird, aber nach 8 Wochen Abstinenz wieder rückbildungsfähig ist (MUTZ, 101). Tierexperimentell wurde in dem Drüsengewebe eine erhöhte Konzentration vom 3'5'-c-AMP gefunden (MINTON, 93).

Kontaktdermatitiden, die durch den Zusatz Äthylendiamin induziert werden, sind seit 1958 bekannt (TAS, 154).

In einer neueren Veröffentlichung (NEUMANN, 104) wird über das Auftreten akuter Urticaria während i. v. Injektion von 0,24 mg TÄD berichtet.

MEYER et al. (90) führten eine Vergleichsstudie zwischen zwei TÄD-retard-Präparaten an 12 gesunden Probanden durch. Unter anderem wurden hier auch die unerwünschten Wirkungen untersucht. Am häufigsten wurde beobachtet:

Ein- und Durchschlafstörungen	8 x
Nausea	8 x
Polydipsie und Kopfschmerz	je 4 x

Zittern 3 x
Retrosternalschmerzen, Herzklopfen,
Schwitzen und Diarrhoe je 2 x
Magenbrennen, Nervosität, Erbrechen und Pruritus am ganzen Körper je 1 x
Alle unerwünschten Wirkungen verschwanden nach Absetzen des Medikamentes spontan.

6. DIE PHARMAKOKINETIK DES THEOPHYLLINS

6.1. Zubereitungsformen und Bioverfügbarkeit

Da es zur Zeit auf dem Arzneimittelmarkt eine große Anzahl von Theophyllinpräparaten gibt, ist man sich nicht einig, welche pharmakologische Zubereitung die beste Pharmakokinetik aufweist. Es herrschen auch Unstimmigkeiten über die bessere Bioverfügbarkeit von Retard-Präparaten und solchen ohne verzögerte Freisetzung.

BORODA (16) stellte zu dieser Fragestellung fest, daß die Bioverfügbarkeit bei Retard-Präparaten größer ist. Nach Gabe von 450 mg retardiertem TÄD zeigte sich ein stetiger Anstieg bis auf therapeutische Serumwerte mit einem Plateau in der 3. - 8. Stunde. Bei dem herkömmlichen Vergleichspräparat (TÄD = Aminophyllin, ohne verögerte Freisetzung) fiel die Konzentration nach einem hohen Anfangspeak nach einer Stunde wieder ab.

Auch andere Autoren (DHATARIYA, 30; HARRIS, 46) sehen in der Entwicklung der Retardzubereitungen eine

verbesserte Therapiemöglichkeit, einmal hinsichtlich des bequemereren Einnahmerhythmus, zweitens ist die klinische Besserung vergleichsweise günstiger und drittens treten weniger Nebenwirkungen auf.

HENDELES et al. (50) sprechen dagegen vielen Retardformen eine geringere Bioverfügbarkeit zu.

Nach einer Untersuchung von KAIK (67) sollen die sog. "alten Theophyllinpräparate" gegenüber den Retarddragees eine bessere Bioverfügbarkeit haben, da höhere und langanhaltende Serumspiegel gemessen wurden.

Unumstritten ist die intravenöse Applikation von Theophyllin. Die bronchodilatatorische Wirkung setzt bereits während der Injektion ein.

Die intramuskuläre Verabreichung ist schmerzhaft, und es werden niedrigere Plasmakonzentrationen gemessen (SEGAL, 145). Die rektale Applikation ist eine Alternative für Patienten mit gesteigertem Brechreiz (LILLEHEI, 80; WEINBERGER, 170).

Als Aerosol gegeben wird Theophyllin als ineffektiv angesehen (STEWART & BLOCK, 149).

Theophyllinlösungen zeigen 1,4 Stunden nach Applikation eine maximale Serumkonzentration, während diese nach Gabe in Tablettenform 2 Stunden nach Verabreichung erzielt werden (HENDELES, 50).

6.2. Lösungskinetik und Resorption von Retard-Präparaten

Die Lösungskinetik hängt von folgenden physikalisch-chemischen Eigenschaften der Wirk- und Hilfsstoffe ab (MÖLLER, 98):

- pK des Arzneimittels
- Löslichkeit der Wirkstoffe in verschiedenen Prüfmedien

- physikalisch-chemisches Verhalten der Hilfsstoffe (Quellung, Löslichkeit etc.)
- pharmakokinetische Eigenschaften der in Retardformulierungen verarbeiteten Arzneimittel.

Die Wirkstoffabgabe wird durch unterschiedliche Prinzipien erreicht. So gibt es Zubereitungen, bei denen das TÄD in eine Polyacrylharz-Matrix eingebettet ist oder in einer Diffusionsmembran eingeschlossen ist. Letzteres ist bei dem in dieser Untersuchung verwendeten Präparat der Fall. Eine Tablette setzt sich aus zahlreichen wachsbeschichteten Granula zusammen, in deren Zellulosematrix die Kombination inkorporiert ist. Während sie den Magen-Darmtrakt passiert, zerfällt die Tablette in die einzelnen Granula. Das Wachs löst sich, und der Wirkstoff wird freigesetzt (THANBICHLER, 155). Der Wirkstoff wird dann pH-unabhängig gleichmäßig und vollständig resorbiert. Durch die damit verbundene Unabhängigkeit vom intra- und interindividuell stark schwankenden pH-Wert der Verdauungsflüssigkeiten hat sich diese galenische Zubereitung hinsichtlich der Bioverfügbarkeit in mehreren Studien als die beste erwiesen (MÖLLER, 98; WEMHÖNER, 173; MEYER, 90). Die absolute Bioverfügbarkeit lag mit 93 - 94 % deutlich höher als bei Vergleichspräparaten (72 %).

Die Resorption des Theophyllins soll nach längerem Fasten, nach Zufuhr von reichlich Flüssigkeit oder nach einer eiweißreichen Mahlzeit am schnellsten sein (WELLING, 172). SITAR et al. (146) berichteten 1977 von einer sehr raschen Resorption von Cholintheophyllin bei 12 gesunden Probanden, die gefastet hatten. Nach einer Einzeldosis von 200 mg wurden maximale

Serumspiegel von 1,6 - 4,8 mg/l in durchschnittlich 0,7 Stunden erreicht.

Die Resorption bei fett- und kohlenhydratreicher Mahlzeit ist jedoch vollständiger als bei proteinreicher Kost, berichten FELDMAN et al. (37). Sie ermittelten bei Erwachsenen mit Normalkost eine Serumhalbwertszeit von $6,7 \pm 1,79$ Stunden. Bei Mahlzeiten mit hohem Proteingehalt lag die Halbwertszeit bei $4,72 \pm 1,21$ Stunden und stieg bei hohem Kohlenhydratgehalt auf $18,1 \pm 2,72$ Stunden an.

6.3. Die Verteilung des Theophyllins im Plasma

Theophyllin ist im Plasma reversibel an circulierende Plasmaproteine gebunden. In vitro Studien haben bewiesen, daß im Durchschnitt 53 - 65 % des Pharmakons bei gesunden Erwachsenen im Plasma gebunden sind (ARANDA, 5; PIAFSKY, 122). Bei Neugeborenen sind es 36 % und bei Patienten mit Lebercirrhose 29 - 37 %. Theophyllin findet sich auch in Erythrozyten (MITENKO und OGILVIE, 95), Speichel (KOYSOOKO, 72) und Muttermilch (YURCHAK und JUSKO, 180).

Über die Verteilung von Theophyllin zwischen Plasma und Erythrozyten liegen in der Literatur widersprüchliche Befunde vor. SCHUPPAN et al. (144) bestimmten Theophyllinkonzentrationen im Plasma und in Erythrozyten nach intravenösen und oralen Einzeldosen von Theophyllin. Bei beiden Applikationsarten zeigte sich eine gute Korrelation zwischen Plasma und Erythrozyten und zwischen Gesamtblut und Plasma. Der Theophyllingehalt in den Erythrozyten betrug rund 60 % des Plasmawertes.

Das Verteilungsgleichgewicht stellte sich bereits

nach 5 Minuten ein und blieb über 8 Stunden konstant. Wegen der beobachteten starken Schwankungen des Hämatokrit sowie veränderter Meßergebnisse durch starke Hämolyse ist Vollblut jedoch für das drug-monitoring nur bedingt verwertbar.

Das Theophyllin passiert die Placentabarriere und kann hohe fetale Konzentrationen verursachen (YEH und PILDES, 179). Es sollte daher während der Schwangerschaft und auch während der Stillzeit nur nach strenger Indikationsstellung gegeben werden.

Für die intravenöse Gabe von Theophyllin schlugen MITENKO & OGILVIE (100) ein offenes 2-Compartment Modell zur Beschreibung der Pharmakokinetik vor. Die frühe Verteilungsphase ist schon 30 bis 45 Minuten nach I.v.-Gabe beendet. Das Verteilungsvolumen im steady-state beträgt durchschnittlich 0,5 l/kg KG (OGILVIE, 113). Es ist offenbar unabhängig vom Alter, Geschlecht, von Rauchgewohnheiten oder Erkrankungen wie Asthma bronchiale oder Lungenödem. Das Verteilungsvolumen ist jedoch größer bei Frühgeborenen (ARANDA, 5; GIACIOIA, 43), Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung und zusätzlicher Acidose (RESAR, 130) und bei Patienten mit Lebercirrhose (MANGIONE, 83; PIAFSKY, 122).

Verkleinerte Verteilungsvolumina wurden registriert bei adipösen Patienten (GAL, 42; DANISH, 28) und bei Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung und zusätzlicher Alkalose (RESAR, 130, 131).

6.4. Metabolismus und Ausscheidung von Theophyllin

Nach Biotransformation in der Leber wird das Theophyllin renal als 1,3-Dimethylharnsäure, 1-Methylharnsäure und 3-Methylxanthin ausgeschieden (BRODIE, 18; CORNISH & CHRISTMAN, 25; JENNE, 60).

Ungefähr 7 - 13 % Theophyllin erscheinen unverändert im Harn. Eine Ausscheidung über die Galle mit teilweiser Reabsorption wird angenommen, konnte jedoch noch nicht beim Menschen bewiesen werden (BARNHART & COMBES, 12).

Enzyme, die für den Metabolismus verantwortlich sind, sind noch nicht bekannt. Das Cytochrom P-450 scheint jedoch beteiligt zu sein. Es wird durch polycyclische Kohlenwasserstoffe, die auch im Zigarettenrauch vorhanden sind, induziert (MIECH & LOHMAN, 91). Damit erklärt sich der beschleunigte Theophyllinabbau bei Zigarettenrauchern und bei Probanden, die auf Holzkohlen gegrilltes Fleisch zu sich nahmen (JENNE, 59; HUNT, 53; KAPPAS, 69).

Die Demethylierung von Theophyllin ist bei Zigarettenrauchern stärker erhöht als die 8-Oxydation zu 1,3-Dimethylharnsäure (BIRKETT, 14).

Folgendes Schema soll die Biotransformation des Theophyllins verdeutlichen:

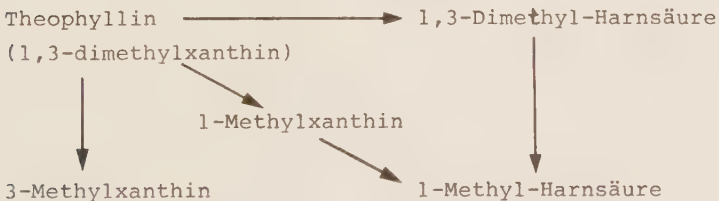


Abb. Nr. 3: Die Abbauprodukte des Theophyllins

Der Hauptmetabolit, das 3-Methylxanthin, besitzt nur noch ein Drittel der pharmakologischen Aktivität des Theophyllins (PERSSON, 119).

Die Xanthinoxydase ist nicht direkt am Theophyllinabbau beteiligt. Die gleichzeitige Gabe des Xanthinoxydase-Hemmstoffes Allopurinol verursacht eine Abnahme der Ausscheidung von 1-Methylharnsäure und eine Zunahme von 1-Methylxanthin. Die Xanthinoxydase ist also am Umbau von 1-Methylxanthin zu 1-Methylharnsäure beteiligt (MIECH & LOHMAN, 91).

Andere Stoffwechselschritte sind durch Allopurinolgabe nicht betroffen.

Bei Kindern wird sowohl die totale Clearance von Theophyllin als auch die Zunahme der Stoffwechselschritte in etwa gleichem Maße verstärkt. Bei Frühgeborenen fehlt der oxydative Mechanismus (BIRKETT, 14).

Der Hauptgrund für eine herabgesetzte Theophyllinelimination ist die verminderte hepatozelluläre Funktion bei einer Lebercirrhose (MANGIONE, 83; PIAFSKY, 122). Die Toxizität ist somit bei Lebererkrankungen erhöht. Die veränderte Theophyllinelimination bei Herzinsuffizienz oder Lungenödem ist noch unklar. Es wird eine Kombination von Hypoxämie, Leberstauung und veränderter Theophyllinverteilung angenommen (HENDELES, 49; POWELL, 128).

Eine Veränderung der Theophyllinclearance allein durch unkompliziertes Asthma bronchiale oder chronische Bronchitis ist nicht bewiesen (JENNE, 58; MITENKO & OGILVIE, 94; POWELL, 128). Erst die Entwicklung von Komplikationen wie chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen oder Pneumonie werden mit einer herabgesetzten Elimination in Verbindung gebracht (HENDELES, 49; POWELL, 128; WEINBERGER, 166). Auch hierfür werden die Hypoxämie und die veränderte Aktivität der Leberenzyme verantwortlich gemacht.

Die Nierenclearance von Theophyllin liegt zwischen 3 und $9 \text{ ml/min} \times \text{m}^2$ Körperoberfläche (JENNE, 58; LEVY & KOYSOOKO, 78). Die meisten Autoren fanden Plasmaclearancewerte zwischen 0,029 und $0,124 \text{ l/kg} \times \text{h}^{-1}$ (PIAFSKY, 130).

6.5. Äußere Einflüsse auf die Elimination

Neben den schon genannten Erkrankungen gehören dazu:

- Alter
- Geschlecht
- Körpergewicht
- Ernährung
- Rauchgewohnheiten
- Interaktion mit anderen Drogen.

6.5.1 Das Alter

Behandelt man die Frühgeborenen mit Theophyllin, kann man eine niedrige Clearance erwarten, da die hepatischen Enzyme wie Cytochrome etc. noch nicht voll entwickelt sind (ARANA, 5; GIACOIA, 43). Von EISENBERG et al. (33) wurden 45 Frühgeborene mit $4 \times 3 \text{ mg Theophyllin/kg KG}$ behandelt. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe traten wesentlich weniger Fälle einer Apnoe auf. Nebenwirkungen der Theophyllinbehandlung waren Erhöhung der Herzfrequenz, geringere Gewichtszunahme, gelegentliche Hyperirritabilität und Erbrechen.

Kinder im Alter von 1 - 9 Jahren mit Asthma bronchiale haben eine höhere Plasmaclearance als Erwachsene (GINCHANSKY und WEINBERGER, 44). Jugendliche zwischen 16 und 18 Jahren haben annähernd die gleichen Werte wie jüngere Erwachsene (ELLIS, 34; ZASKE, 181).

PIAFSKY (121) und POWELL (128) behaupten, daß das Alter ohne zusätzlich andere Faktoren keinen Einfluß auf die Wirksamkeit des Theophyllins hat.

Es wird jedoch folgende, nach Alter gestaffelte, orale Theophyllintagesdosis empfohlen:

Kinder bis zu 9 Jahren : $24,1 \pm 5,5$ mg/kg KG

Jugendliche bis 16 Jahren : $19,4 \pm 4,9$ mg/kg KG

Erwachsene : $13,4 \pm 4,2$ mg/kg KG

(WYATT, WEINBERGER, HENDELES, 178).

JUSKO et al. (63) empfehlen niedrigere Dosen für Patienten über 50 Jahre.

6.5.2 Das Geschlecht

Es gibt nur wenige Berichte über die Beeinflussung der Wirkung des Theophyllins durch das Geschlecht. Bei 28 gesunden männlichen und weiblichen Probanden konnten POWELL et al. (127) keine Unterschiede in der Theophyllin-clearance feststellen.

Eine Analyse über die Risikofaktoren einer Theophyllintherapie ergab, daß weibliche Patienten eine niedrigere Dosis bekommen sollten als die Männer (HENDELES, 49).

POWELL et al. (128) sehen dazu keine Veranlassung.

6.5.3 Das Körpergewicht

Wie schon erwähnt, ist die Verteilung von Theophyllin bei adipösen Patienten vermindert (DANISH, 28; GAL, 42).

Bei 14 Patienten war die Halbwertszeit mit $8,6 \pm 2,0$ Stunden im Vergleich zu 57 Normalgewichtigen mit $6,0 \pm 2,1$ Stunden etwas höher. Bei Berücksichtigung des Idealgewichtes waren die Plasmaclearancewerte jedoch annähernd gleich (OGILVIE, 113), so daß durchschnittliche Tagesdosen immer auf das Idealgewicht bezogen werden sollten.

6.5.4 Die Ernährung

Coffein interferiert mit der Theophyllinelimination. So beobachteten SVED et al. (153) bei 4 gesunden freiwilligen Probanden Theophyllinserumkonzentrationen von 1,7 mg/l nach Genuß von 300 mg Coffein (= 2 - 3 Tassen Kaffee). Es wird angenommen, daß Coffein zu Theophyllin metabolisiert wird. Ein Wechsel zu einer kohlenhydratarmen und eiweißreichen Diät kann einen Abfall der Theophyllinhalbwertszeit von 8,1 auf 5,2 Stunden bewirken (KAPPAS, 68). Bei Wechsel auf eine kohlenhydratreiche, eiweißarme Diät steigt die Halbwertszeit wieder auf 7,6 Stunden an.

Auf den Einfluß von gegrillten Nahrungsmitteln mit hohem Anteil an polycyclischen Kohlenwasserstoffen wurde bereits hingewiesen (53, 59, 69).

6.5.5 Rauchgewohnheiten

Im Gegensatz zu Zigaretten- und Zigarrenrauchern haben Nichtraucher eine verlängerte Halbwertszeit und eine niedrigere Plasmaclearance. Erstaunlich ist, daß Raucher von Tabak und Marihuana zugleich höhere Clearancewerte aufweisen, als wenn nur einer dieser Stoffe inhaliert wird (JUSKO, 64).

Wenn das Rauchen vor mindestens 3 Monaten aufgegeben wurde, nähern sich die Werte denen von Nichtrauchern an (HUNT, 53).

POWELL et al. (127) fanden heraus, daß die Halbwertszeiten bei Aufgabe des Rauchens vor mindestens 2 Jahren zwischen denen der Raucher- und Nichtrauchergruppe liegen. Bei einem Zigarettenkonsum unter 10/d sind die Theophyllinhalbwertszeiten nach Nikotinabstinenz von mindestens 3 Wochen gleich denen von Nichtrauchern (PIAFSKY, 123).

Im Widerspruch dazu veröffentlichten GAL et al. (42) eine Studie über 7 Übergewichtige Raucher und 7 Nichtraucher, bei denen keine Unterschiede in den Theophyllinhalbwertszeiten festgestellt werden konnten.

Nach PFEIFFER und GREENBLATT (120) sollen nachteilige Wirkungen des Theophyllins bei Rauchern weniger ausgeprägt sein als bei Nichtrauchern, außer bei älteren Patienten. Es wird vermutet, daß mit zunehmendem Alter die Ansprechbarkeit der metabolisierenden Enzyme auf Stimuli wie Zigarettenrauchen abnimmt (JUSKO, 65).

6.5.6 Induktion der eigenen Biotransformation?

Es herrschen unterschiedliche Ansichten darüber, inwieweit das Theophyllin nach längerer Einnahme seine Elimination selbst beeinflußt. In vitro Studien von LOHMANN und MIECH (81) und WILLIAMS & SZENTIVANY (176) sprechen von einer leichten Induktion der eigenen Biotransformation. NICHOLSON und CHICK (106) postulieren eine Veränderung der Halbwertszeit nach längerer Einnahme. Andererseits wird angenommen, daß die Theophyllinbehandlung durch vermehrten Anfall des Hauptmetaboliten 3-Methylxanthin die eigene Elimination hemmt. Unter methylxanthinfreier Diät resultiert eine schnellere Elimination von Theophyllin und seiner Metaboliten, was an 3 Probanden bewiesen wurde (CALDWELL, 21).

6.5.7 Die Dosisabhängigkeit der Theophyllinclearance

WEINBERGER und GINCHANSKY (168) berichteten über die Dosisabhängigkeit der Theophyllinclearance bei 19 Kindern. Die Clearance betrug $0,083 \pm 0,025 \text{ l/kg} \times \text{h}^{-1}$ bei Theophyllinkonzentrationen von 6 - 18 mg/l und

$0,072 \pm 0,017 \text{ l/kg} \times \text{h}^{-1}$ bei Konzentrationen von 16 - 31 mg/l. 4 Probanden zeigten eine reduzierte Theophyllin-clearance um 20 % und 2 Probanden eine Reduzierung um 40 %.

Zwei Stunden nach einer Morgendosis von 5,4 bis 9,1 mg/kg KG untersuchten WEINBERGER und BRONSKY (165) die Serumtheophyllinkonzentrationen unter steady-state Bedingungen bei 12 Kindern. Die Konzentration betrug 13 mg/l Theophyllin. Gibt man denselben Kindern die halbe Dosis im 6-stündlichen Rhythmus, so wird nur ein Wert von 6,5 mg/l erreicht.

In einer anderen Studie zeigte nur 1 Patient von insgesamt 6 Patienten eine dosisabhängige Abnahme der Theophyllin-clearance (WEINBERGER, 169). Gegen eine dosisabhängige Elimination spricht sich VAUCHER (162) aus. Er untersuchte 3 Kinder mit schwerer Theophyllin-intoxikation, die Untersuchung ist jedoch wegen der geringen Analysenzahl sehr zweifelhaft.

An mehreren Einzelfällen konnte jedenfalls beobachtet werden, daß die Theophyllin-clearance bei höheren Theophyllinserumkonzentrationen wesentlich langsamer ist als bei niedrigen (JACOBS, 55; WEINBERGER, 168).

6.5.8 Interaktion mit anderen Medikamenten

Zu den Medikamenten, die in den Theophyllinmetabolismus eingreifen, zählt in erster Linie das Phenobarbital. PIAFSKY et al. (123) verabreichten 8 Probanden Phenobarbital und 4 Probanden ein Placebo in einem Doppelblindversuch. Nach 2 Wochen Barbiturattherapie konnte ein durchschnittlicher Abfall der Theophyllin-halbwertszeit um 12 % und ein Anstieg der Theophyllin-clearance um durchschnittlich 17 % gemessen werden.

Der Anstieg war jedoch gering im Vergleich zu den intraindividuellen Schwankungen der Placebogruppe. In einer anderen Studie (LANDAY, 75) wurden ebenfalls Änderungen der Halbwertszeiten und der Clearance bei einigen Patienten mit Barbiturattherapie gefunden. Es scheint eine individuelle Ansprechbarkeit der hepatischen Enzyme durch Phenobarbital eine Rolle zu spielen. Höhere Dosen über einen längeren Zeitraum appliziert führen eher zu einer Enzyminduktion. Wie beim Tabakrauchen führt auch zunehmendes Alter zu einer verminderten Stimulation des Enzymsystems. Antibiotika wie Troleandomycin (WEINBERGER, 169) und Erythromycin (CUMMINS, 27; KOZAK, 73) sollen die Theophyllin-clearance dagegen mindern. Bei gleichzeitiger Erythromycinmedikation kann die Theophyllinhalbwertszeit erheblich zunehmen, und die Theophyllinserumspiegel können in toxische Bereiche ansteigen (CRAIG, 26).

Ob Corticosteroide einen Einfluß auf die Biotransformation des Theophyllins haben, ist noch nicht bekannt. Die Kombination von β_2 -Blockern mit Theophyllin soll nach einer Veröffentlichung von WILSON (177) in Neuseeland zu plötzlichen Todesfällen bei einigen jungen Patienten geführt haben. Die Statistik ist jedoch fragwürdig und wird von mehreren Autoren bezweifelt (WEINBERGER, 171; BARCLAY, 9).

Die Kombination von TÄD mit Lithium führt zu einer erhöhten renalen Lithiumausscheidung und damit zu einer verminderten Lithiumwirkung (THOMSEN, 156).

AZAR et al. (8) beobachteten eine verminderte Wirkung von Pancuronium bei einem 17-jährigen Jungen, der mit TÄD und Corticosteroiden behandelt wurde. Sie vermuten, daß TÄD als Inhibitor der Phosphodiesterase neben dem c-AMP-Spiegel auch gleichzeitig den Acetylcholin-

spiegel an der neuromuskulären Endplatte heben und damit den blockierenden Effekt des Pancuroniums antagonisieren.

In der folgenden Tabelle sind die in vitro Wechselwirkungen von TÄD mit anderen Arzneimitteln aufgeführt. Bei einigen treten Unverträglichkeitserscheinungen wie Nebelbildung, Trübung oder Ausfällung auf, so daß deren Injektionen immer getrennt erfolgen sollte (GRIFFIN,45).

Cephalotin	Phenytoin
Chlorpromazin	Prochlorperazin
Corticotrophin	Promazin
Dimenhydrat	Promethazin
Hydralazin	Sympathomimetica
Hydroxyzin	Tetracycline
Narkotica	Vancomycin

Tabelle Nr. 3: In vitro Wechselwirkungen (GRIFFIN,45,1981)

Da das Theophyllin die c-AMP-Konzentration verändert, wird es auch mit jedem anderen Medikament in Wechselwirkung treten, das seine Wirkung über den gleichen Mechanismus entfaltet. Die folgende Tabelle gibt Beispiele für diese Arzneimittel.

- | | |
|---|--|
| 1. Erhöhte c-AMP-Gewebekonzentration durch Hemmung der Phosphodiesterase | Methylxanthine (z. B. Theophyllin, Coffein, Theobromin) |
| 2. Verminderte c-AMP-Gewebekonzentration durch Stimulierung der Phosphodiesterase | Imidazol |
| 3. Erhöhte c-AMP-Gewebekonzentration durch verstärkte Adenylcyclaseaktivität | Adrenokortikotropes Hormon (ACTH)
Glucocorticosteroide
Katecholamine
Glucagon
Histamin
Luteinisierendes Hormon (LH)
Prostaglandine |
| 4. Verminderte c-AMP-Gewebekonzentration durch Hemmung der Adenylcyclaseaktivität | Acetylcholin |

Tabelle Nr. 4: Arzneimittel mit Wirkung auf die Adenylcyclase (GRIFFIN, 45)

6.5.9 Abschließende Übersicht über die biochemischen und pharmakologischen Eigenschaften des Theophyllins

Resorptionsquote	95 - 100 %
Plasmaproteinbindung	55 - 63 %
Maximale Plasmakonzentration	2 - 3 h
Halbwertszeit	3 - 8 h
Steady State	16 - 37 h

Ausscheidung im Harn

Theophyllin	8 %
1,3-Dimethylharnsäure	39,5 %
3-Methylxanthin	36 %
1-Methylharnsäure	16,5 %

Therapeutischer Bereich (Serum)

10 - 20 mg/l = 56 - 111 μ mol/l

(K. BORNER et al., 17)

7. DIE BEZIEHUNG ZWISCHEN THEOPHYLLINSERUMKONZENTRATION UND THERAPEUTISCHER WIRKUNG

Die Beziehung zwischen Theophyllinspiegel und der therapeutischen Wirkung des Medikamentes wurde von TURNER WARWICK (159) im Jahre 1957 beschrieben. Es wurde festgestellt, daß eine symptomatische Besserung bei einem Theophyllinspiegel von über 10 mg/l erfolgt. JENNE et al. (58) fanden 1972 bei 7 Asthmatikern heraus, daß der optimale Theophyllinspiegel für eine maximale Bronchodilatation zwischen 10 und 20 mg/l liegt. Es wurden 83 Patienten mit 200 oder 300 mg TÄD, appliziert im 6-stündlichen Rhythmus, behandelt (5-11-17-23 Uhr). Die Messungen wurden allerdings um 11 Uhr vor der nächsten TÄD-Gabe durchgeführt. Eine gute Korrelation zwischen Theophyllinkonzentration und einer Verbesserung der Vitalkapazität und des Atemstoß-Testes (Tiffeneau, $FEV_1^{1)}$) beschreiben MITENKO und OGILVIE (96). Ein therapeutischer Effekt konnte schon bei 5 mg/l demonstriert werden, und eine objektive Besserung folgte bei Plasmaspiegeln um 20 mg/l. Dann traten jedoch, wie schon erwähnt, vermehrt Nebenwirkungen auf. MASELLI et al. (86) beschrieben 1970 eine signifikante Besserung des FEV_1 bei asthmatischen Kindern auch bei Plasmaspiegeln von 5 mg/l. Eine verstärkte Bronchodilatation konnte auch bei höheren Theophyllinspiegeln nicht nachgewiesen werden. Einig ist man sich darüber, daß der optimale Theophyllinspiegel für jeden Patienten individuell verschieden ist. Bei leichten Obstruktionen liegt er zwischen 5 und 10 mg/l, und in schweren Fällen sind Konzentrationen

1) Im folgenden wird nur noch die Abkürzung FEV_1 verwendet

zwischen 10 und 20 mg/l erforderlich. Es gibt jedoch auch Autoren, die die orale Wirkung von Theophyllin gering einschätzen (DEBELIC, 32) oder sogar bezweifeln (MILLARD, 92). KAIK (70) sieht im TÄD keine Alternative zu den Sympathomimetica. Auch ULMER (166) bezeichnet Theophyllinpräparate als Medikation 2. Ordnung im Vergleich zu den Katecholaminen und Atropin.

Eine Reihe von Veröffentlichungen gehen auf den therapeutischen Effekt des TÄD ein.

NICHOLSON et al. (105) beschreiben subjektive und objektive Veränderungen an 20 Asthmatikern, die regelmäßig nach 2-wöchiger Einnahme von 450 mg TÄD einen Bronchodilatator benutzten.

Der PEF stieg bei den Patienten um 25 l/min auf 225 l/min morgens, 285 l/min mittags und 275 l/min abends. Der Bronchodilatatorverbrauch fiel von 69 auf 45 Hub.

Auf die Beeinflussung des circadianen Rhythmus des FEV_1 gehen COLE et al. (23) ein. Bei 8 Patienten konnte durch die Einnahme von 450 mg TÄD um 22 Uhr in 3-stündlichen Messungen eine deutliche Besserung des FEV_1 erzielt werden.

Bei 4 Patienten, die sich nach einem schweren Asthmaanfall erholt hatten, war jedoch keine therapeutische Antwort auf die Gabe von TÄD zu sehen. Es wird dafür die Induktion von metabolisierenden Enzymen während der akuten Phase der Erkrankung verantwortlich gemacht, die zu einer niedrigen Theophyllinserumkonzentration führten.

MITOMA et al. (97) berichteten schon 1969 über ansteigende Aktivitäten der mikrosomalen Oxydase bei Ratten, die mit Theophyllin vorbehandelt waren, und es wird diskutiert, daß die intravenöse Therapie mit TÄD für das

schlechte Abschneiden der von COLE untersuchten Gruppe bei oraler Behandlung verantwortlich ist.

Auch bei älteren Patienten sind keine guten therapeutischen Ergebnisse zu erzielen. LEUENBERGER et al. (82) berichten über 8 Patienten im Durchschnittsalter von 65 Jahren, daß weder die Variation der PEF-Werte noch die frühmorgendlichen Tiefstwerte sehr beeinflußt werden. ROSS et al. (135) sprechen von einem schwächeren Morgentief nach Applikation der Depottablette im Vergleich zu TÄD als Suppositorium.

Eine neuere Studie von BARNES et al. (11) konstatiert, daß eine Einzeldosis von slow-release TÄD die nächtliche Störung erheblich bessert. Die notwendige Einzeldosis wurde in einem offenen Vorversuch ermittelt und betrug im Durchschnitt $683 \text{ mg} = 10,4 \text{ mg/kg KG per os}$. Der expiratorische Peak-Flow sei nach dieser Medikation beim Aufwachen am Morgen signifikant höher gewesen als ohne sie.

BARNES et al. (10) haben schon 1980 darauf hingewiesen, daß der circadiane Rhythmus des Cortisols und der Katecholamine einen Einfluß auf die Atemnotattacken von Asthmatikern in den frühen Morgenstunden hat. Die tiefsten Kortikoidspiegel wurden in der zweiten Nachthälfte gemessen. Auch die Sekretion der Katecholamine unterliegt starken Tagesschwankungen. Der Adrenalin Spiegel ist morgens um 4 Uhr am tiefsten. Die Betarezeptoren der Bronchialmuskulatur werden also zu diesem Zeitpunkt am wenigsten stimuliert. Dies hat zur Folge, daß der Konstriktorentonus überwiegt, was die morgendliche Dyspnoe wenigstens teilweise erklärt.

8. DIE ERFORDERLICHE THERAPEUTISCHE DOSIS BEI EINIGEN VERGLEICHSPRÄPARATEN

Über die Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik verschiedener Theophyllinpräparate mit retardierter Freisetzung liegt eine Studie von WEMHÖNER (173) vor. Das Phyllotemp retard ^R 1) wird zu 96 % resorbiert und schneidet damit besser ab als Vergleichspräparate wie Euphyllin retard ^R 2). 2 - 4 Stunden nach Applikation von 225 mg Phyllotemp retard wurden bei 6 Patienten maximale Serumspiegel um 8 mg/l gemessen mit einem nur sehr langsamen Abfall der Konzentration. Theophyllindosen zwischen 9 und 19 mg/kg KG seien notwendig, um im Steady State mittlere Theophyllinkonzentrationen von 14 mg/l zu erreichen. MEYER et al. (90) weisen unter Berücksichtigung von Theophyllinbestimmungen bei den gleichen Präparaten darauf hin, daß nach oraler Applikation die Bioverfügbarkeit auch im Steady State nicht in jedem Dosierungsintervall gleich ist. Auch 12 - 22 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis sei die Absorption des Medikamentes aus dem Magen-Darmtrakt noch immer nicht abgeschlossen. Dies wird als Grund für die große Variation in der absoluten Bioverfügbarkeit der beiden geprüften Medikamente angesehen, die nach Meinung dieser Autoren statistisch voneinander nicht verschieden ist. 12 gesunde Medizinstudenten wurden in dieser Studie untersucht. Die Theophyllinkonzentrationen lagen 2 - 4 Stunden nach Einnahme von 900 mg TÄD am höchsten und fielen dann langsam ab. Es wurden maximale Theophyllinspiegel von 16 - 17 mg/l gemessen.

1) Phyllotemp retard ^R, (TÄD), Firma Mundipharma GmbH, Limburg/Lahn

2) Euphyllin retard ^R, (TÄD), Firma Byk Gulden Pharmazeutika, Konstanz

Eine Reihe von Autoren untersuchte das britische Präparat Phyllocontin continous release^{R 1)}. TREMBATH et al. (158) errechneten eine mittlere Halbwertszeit von 5,8 Stunden bei 12 gesunden Nichtrauchern. Bei 12-stündlichen Dosen von 225 mg TÄD über 2,5 Tage wurden Plasmaspiegel zwischen 5 und 10 mg/l gemessen, bei 12-stündlichen Dosen von 450 mg, Konzentrationen zwischen 10 - 20 mg/l. Die therapeutischen Spiegel blieben über 12 Stunden erhalten.

An Nebenwirkungen traten bei der höheren Dosis bei einem Patienten Kopfschmerzen auf.

Nach Ansicht von JONES (62) sind Dosen über 450 mg erforderlich, um therapeutische Serumspiegel zu erreichen.

Bei 9 Patienten errechnete er für das Phyllocontin^R eine Halbwertszeit von 9,16 Stunden. Das Vergleichspräparat Choledyl^{R 2)} hatte nur eine Halbwertszeit von 3,86 Stunden. 4,14 Stunden nach Einnahme des TÄD wurde eine maximale Konzentration gemessen, beim Cholintheophyllinat nach 1,38 Stunden. Über 4 bis 10 Stunden stellt sich ein Plateau ein. Ebenfalls von einem Plateau spricht AHRENS (3). Die gleichmäßige Wirkstofffreisetzung führt nach seiner Ansicht über 6 Stunden zu einem langsamen, kontinuierlichen Anstieg der Konzentration im Blut. Der anschließende Abfall ist deutlich langsamer als beim nicht retardierten Präparat.

Wird das Medikament in 8 - 12 Stunden-Abständen gegeben, kumuliert der Wirkstoffspiegel, bis sich mit Erreichen eines Fließgleichgewichtes ein konstantes Theophyllinplateau im Plasma einstellt, das andauernd aufrechter-

1) Phyllocontin continous release, (TÄD), Firma Mundipharma GmbH, Limburg/Lahn

2) Choledyl^R = Cholintheophyllinat, Firma Warner-Chilcott, USA

halten werden kann und dessen Höhe von der Dosierung und den interindividuell unterschiedlichen Halbwertszeiten des Theophyllins abhängt.

Andere Ergebnisse zeigen MC KENZIE et al. (88) an 27 Kindern zwischen 3 und 14 Jahren mit chronischem Asthma bronchiale. Bei Einnahme unterschiedlich hoher Dosen um 8 Uhr und 20 Uhr wurden 48 Stunden später die Serumspiegel in einem Tagesprofil bestimmt. 4 Stunden nach der Applikation werden maximale Spiegel gemessen und 10 Stunden nach Einnahme um 18 Uhr deutlich niedrigere Spiegel. Nach der Abenddosis kommt es zu einem kurzen Anstieg, dann zeigt sich ein konstanter Abfall der Theophyllinkonzentrationen bis zu den Morgenstunden. 3 der 27 Kinder hatten Konzentrationen über 20 mg/l, ohne irgendwelche Symptome zu zeigen.

MELLSTRAND et al. (89) errechneten die mittlere Differenz der Theophyllinkonzentrationen zwischen Spitzenwert nach Einnahme einer Dosis und Tiefstwert vor Einnahme der nächsten Dosis bei TÄD als Depotpräparat (Phyllotemp ret.^R) mit $4,83 \pm 1,05$, bei Gabe des sofort wirkenden Präparates $8,8 \pm 1,00$.

NABER und NOLTE (102) ziehen die einmalige Gabe einer hohen Dosis am Morgen (450 mg) der zweimaligen Gabe morgens und mittags (je 225 mg) vor. Es wurden bis zu 6 Stunden nach Einnahme der einmaligen Dosis signifikant höhere Blutspiegel nachgewiesen. Erst nach 8 Stunden war kein Unterschied mehr festzustellen. Berichte über Theophyllinspiegel während längerer Gabe von Aminophyllin sind in der Literatur nicht sehr zahlreich.

BORODA et al. (16) untersuchte 1973 5 gesunde Freiwillige während der ersten 33 Stunden nach Phyllocontin^R-Gabe. Es zeigte sich ein Plateau von der 3. - 8. Stunde.

Wiederholte Applikation führte zu einem schnelleren Anstieg und längerem Plateau-effekt. Nebenwirkungen wurden bei Dosen von 900 mg/d nicht beobachtet. FRIEND et al. (40) beobachtete 7 Patienten über 12 Tage. Vom 1. - 7. Tag wurden 12-stündlich 225 mg TÄD verabreicht und Spiegel zwischen 5 und 10 mg/l erreicht. Vom 8. - 12. Tag betrug die Dosis 2 x 450 mg, und der Theophyllinspiegel lag zwischen 10 und 15 mg/l. An 2 Patienten wurde die große individuelle Variation der Theophyllinserumspiegel auf eine TÄD-Standarddosis gezeigt. Damit sei auch eine große individuelle Variation der optimalen Dosis gegeben. Der Autor empfiehlt Theophyllinbestimmungen in der Klinik wie die routinemäßige Bestimmung des Digitalisspiegels, um eine adäquate Dosis zu finden. In der Praxis sollte man sich nach dem Auftreten von Nebenwirkungen richten und die Dosis unterhalb dieser Schwelle einstellen.

9. METHODEN ZUR BESTIMMUNG VON THEOPHYLLIN IM SERUM UND PLASMA

Die Bestimmung von Theophyllin im Serum und Plasma dient heute zur individuellen Therapiekontrolle (sog. drug-monitoring) und zur Durchführung pharmakologischer Studien.

In der Literatur werden zur Bestimmung verschiedene Verfahren beschrieben:

1. Spektrophotometrische

- UV-Spektrophotometrie nach Extraktion (UV) (57, 138)

2. Chromatographische

- Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC) (84, 147)
- Gaschromatographie (163)

3. Immunchemische Methoden

- Enzymimmunoassay (EMIT) (109, 137)
- Radioimmunoassay (RIA) (24, 103)
- Fluoreszenzimmunoassay (79)
- Nephelometrischer Immunoassay (107).

BORNER et al. (17) prüften die Methoden UV, HPLC, RIA und EMIT in bezug auf die Kriterien analytische Zuverlässigkeit, Praktikabilität und Kosten. Als geeignete Methode zur Überwachung der Therapie befanden sie die Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie für zeitkritische Einzelanalysen und als Referenzmethode. Der homogene Enzymimmunoassay eignet sich für kürzere und mittlere Serien in der manuellen Technik und für größere Serien in der vollmechanisierten Form. Bei den immunchemischen Methoden gibt es inzwischen mehrere zusätzliche Varianten, die sich jedoch nur durch die Detektion unterscheiden, z. B. den Fluoreszenz-Polarisations-Immunoassay (JOLLEY, 61; POPELKA, 126).

10. PATIENTEN, METHODEN UND VERSUCHSAUFBAU

10.1. Patienten

Einbezogen in die Untersuchungen wurden insgesamt 15 Patienten mit reversibler obstruktiver Atemwegserkrankung (8 Männer und 7 Frauen). Das Durchschnittsalter der Männer lag bei 50 Jahren, das der Frauen bei 46 Jahren. 5 Patienten waren Raucher, 10 Nichtraucher. Das Durchschnittsgewicht lag bei 70 kg (s. Tabelle 1).

Die freiwilligen Probanden wurden vor den Untersuchungen einer labordiagnostischen Kontrolle unter besonderer Berücksichtigung ihrer Leberwerte unterzogen, und ihre Herzkreislaufsituation wurde überprüft. Alle Patienten waren schon vorher mit TÄD-Präparaten behandelt worden und befanden sich in langjähriger Behandlung in der Asthma-Poliklinik der Freien Universität Berlin.

10.2. Methoden

Die Theophyllinserumspiegel wurden durch Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC, modifiziert nach ORCUT, 114) bestimmt.

Prinzip der Methode:

Das Serum wird mit Perchlorsäure enteiweißt, die als inneren Standard Hydroxyäthyl-theophyllin enthält. Der Überstand wird an einer Säule von beschichtetem Kieselgel getrennt (reversed phase chromatography). Die quantitative Bestimmung erfolgt durch fortlaufende Registrierung der Lichtabsorption bei 280 nm.

Probenentnahme und -lagerung:

Hämolysefreies Serum ohne Zusätze wird bis zur Bearbeitung bei -20° C gelagert.

Probenvorbereitung:

1 Volumen Serum wird mit 1 Volumen eiskalter Perchlorsäure (2 mmol/l) versetzt, die 100 mg Hydroxyäthyltheophyllin enthält. Nach 10 min wird das ausgefällte Eiweiß durch Zentrifugieren (10 min x 3000 g) entfernt. Der Überstand wird analysiert.

Chromatographie (HPLC) von Theophyllin:

Mobile Phase	: Natrium-Acetat-Puffer (10 mmol/l, pH = 4,0) + Acetonitril. Mischungsverhältnis: 93 + 7 Volumenteile
Injektor	: Rheodyne 7125, Injektionsvolumen: 15 µl
Pumpe	: Modell 2/2 (Perkin-Elmer), Fließgeschwindigkeit: 2 mm/min
Säule	: Lichosorb RP 18, 125 - 4 mm, 5 m Partikeldurchmesser (E. Merck), Raumtemperatur
Detektor	: UV-Photometer LC 55 (Perkin-Elmer) Lambda = 280 nm, Meßbereich = 0,050 (Extinktion)
Integrator	: Modell 3390 A (Hewlett Packard)
Berechnungsart	: Integrator-Flächen, Innerer Standard

10.3. Versuchsaufbau

Die Untersuchung wurde in drei Abschnitte unterteilt (s. 10.3.1, 10.3.2 und 10.3.3).

Während aller Versuchsabschnitte wurden die Patienten mindestens 1 mal wöchentlich untersucht und die Protokolle kontrolliert. Die Patienten selbst führten täglich (8.00 und 18.00 Uhr) Peak-Flow-Messungen ¹⁾ durch

1) Peak-Flow = maximale expiratorische Atemstromstärke (l/min), im weiteren Text abgekürzt als PEF.
Gemessen mit einem Mini Wright Peak-Flow-Meter der Firma Glaxo

und registrierten sorgfältig ihren Bronchodilatatorverbrauch ¹⁾. Sie führten außerdem Protokoll über ihr subjektives Befinden unter Berücksichtigung von Husten, Lüftnot und Auswurf auf einer Beschwerdeskala von 0 - 3.

Diese Protokolle und mehrfache Lungenfunktionsprüfungen mittels Bodyplethysmographie ²⁾ wurden nach Abschluß der Untersuchungen ausgewertet und als Maßstab für die klinische Beeinflußbarkeit der Beschwerden durch Theophyllin bewertet. Ausgewählt wurde ein TÄD-Präparat ³⁾, das sich in früheren Studien (WEMHÖNER, 173; MÖLLER; 98; VORBERG, 164) durch vergleichsweise vollständigere Resorption auszeichnete (96 %).

Jeder Untersuchungsabschnitt beinhaltet eine 4-tägige Vorphase ohne Theophyllinmedikation, in der auch auf Coffeingenuß verzichtet wurde. An die Vorphase schlossen sich mehrere 14-tägige Perioden mit unterschiedlicher TÄD-Tagesdosis an. Jeweils am Ende einer Vorphase

1) Sympathomimetica (Salbutamol oder Fenoterol als Dosieraerosol)

2) Firma Jäger, Würzburg

3) Phyllotemp retard^R, Firma Mundipharma GmbH, Limburg/Lahn. In einer Tablette von 225 mg ist enthalten: 185 mg wasserfreies Theophyllin, 31 mg Äthylendiamin und als Matrix acetylen-stearyl-Alkohol.

Folgende Abkürzungen werden im weiteren Text und in Abbildungen verwendet:

TÄD = Theophyllinäthylendiamin mit verzögerter Freisetzung

PEF = Peak-flow = maximale expiratorische Atemstromstärke (l/min)

BD = Bronchodilatatorverbrauch (Beta-Sympathicomimeticum (Hub)

SC = Symptome Score (Beschwerde - Grad 0 - 3)

0 = keine Beschwerden

1 = leichte Beschwerden

2 = mittelstarke Beschwerden

3 = starke Beschwerden

LF = Lungenfunktion (Bodyplethysmographie)

und am Ende einer 14-tägigen Periode wurden in zweistündigen Intervallen Theophyllinserumkonzentrationen bestimmt.

10.3.1 1. Untersuchungsabschnitt (Theophyllin-Äthylendiamin-Titration)

13 Patienten nahmen an diesem Abschnitt der Untersuchung teil. Nach einer Vor-Beobachtungsperiode von 4 Tagen ohne Theophyllinmedikation wurde jeweils 14 Tage mit 900 mg/d, 675 mg/d und 450 mg/d TÄD bei zweimaliger Dosierung um 9.00 und um 18.00 Uhr behandelt. Während der gesamten Zeit führten die Patienten Protokoll, und am 1., 14., 28. und 42. Tag wurden Tagesprofile der Theophyllinserumspiegel in zweistündigen Intervallen bestimmt. Eine Lungenfunktionsprüfung wurde jeweils am 1. und 14. Tag einer Dosierungsperiode durchgeführt.

Bei 4 dieser 13 Patienten wurden zusätzlich in den ersten drei Behandlungstagen (über 72 Stunden) mit 900 mg TÄD pro Tag durchgehend in zweistündigen Abständen Theophyllinserumspiegelbestimmungen vorgenommen.

Schema:

	Vorperiode	1. Periode	2. Periode	3. Periode
Dauer	4 Tage	14 Tage	14 Tage	14 Tage
Dosis TÄD/d	0	900 mg 9.00 und 18.00 Uhr	675 mg -----	450 mg -----
Serumspiegel (mg/l)	4. Tag (1. Messung)	1., 2., 3. ¹⁾ u. 14. Tag 2-stündlich	28. Tag von 8.00 bis	42. Tag 20.00 Uhr
PEF (l/min)	täglich	-----	-----	-----
BD (Hub)	täglich	-----	-----	-----
SC (Grad 0-3)	täglich	-----	-----	-----
LF	4. Tag	14. Tag	28. Tag	42. Tag

1) Bei 4 Patienten über 3 Tage (72 Stunden)

10.3.2 2. Untersuchungsabschnitt (Dosistitration und Variation der Einnahmezeit)

In diesem Abschnitt wurde die Titration nach oben durchgeführt bei einer Steigerung von 900 mg/d auf 1125 mg und 1350 mg/TÄD/d.

Die 900 mg-Dosis wurde auf 4 Einzeldosen verteilt und um 9.00, 12.00, 15.00 und 18.00 Uhr gegeben. Die 1125 mg- und 1350 mg-Dosis wurde in 3 Einzeldosen um 6.00, 14.00 und 22.00 Uhr verteilt.

Nach entsprechender 4-tägiger Vorphase wurden Serum-Theophyllinspiegel in zweistündigen Intervallen von 8.00 bis 20.00 Uhr bestimmt. In den 2. Untersuchungsabschnitt wurden 2 Patienten einbezogen.

Schema:

	Vorperiode	1. Periode	2. Periode	3. Periode
Dauer	4 Tage	14 Tage	14 Tage	14 Tage
Dosis TÄD/d	0	900 mg 9.00, 12.00, 15.00 und 18.00 Uhr	1125 mg 6.00, 14.00 und 22.00 Uhr	1350 mg 6.00, 14.00 und 22.00 Uhr
Serumspiegel (mg/l)	4. Tag (1. Messung)	1. und 14. Tag 2-stündlich von 8.00 bis 20.00 Uhr	28. Tag	42. Tag
PEF (l/min)	täglich	-----	-----	-----
BD(Hub)	täglich	-----	-----	-----
SC (Grad 0-3)	täglich	-----	-----	-----
LF	4. Tag	14. Tag	28. Tag	42. Tag

10.3.3 3. Untersuchungsabschnitt (Optimierung der Einnahmezeiten bei 2 verschiedenen Theophyllintagesdosen)

Nach 4-tägiger Vorperiode wurde jeweils über 14 Tage 900 mg TÄD um 6.00 und um 22.00 Uhr sowie im Anschluß daran 1125 mg um 6.00, 14.00 und um 22.00 Uhr verabreicht. Auf Serum-Theophyllinspiegelbestimmungen wurde wegen der außergewöhnlichen Belastung der Patienten verzichtet. Eine Lungenfunktionsprüfung wurde in diesem Abschnitt nicht durchgeführt. Insgesamt nahmen 8 Patienten an diesem Abschnitt teil.

Schema:

	Vorperiode	1. Periode	2. Periode
Dauer	4 Tage	14 Tage	14 Tage
Dosis TÄD/d (mg/l)	0	900 mg 6.00 und 22.00 Uhr	1125 mg 6.00, 14.00 und 22.00 Uhr
PEF (l/min)	täglich	-----	-----
BD (Hub)	täglich	-----	-----
SC (Grad 0-3)	täglich	-----	-----

11. ERGEBNISSE

11.1 1. Untersuchungsabschnitt

11.1.1. Vorphase ohne Theophyllinmedikation

Vor Beginn der Untersuchung waren die Patienten (Tabelle 1) angewiesen, 4 Tage lang auf ihre Theophyllinmedikation zu verzichten und in dieser Zeit ihre Peak-Flow-Werte (PEF), ihren Bronchodilatatorverbrauch (BD) und ihre Symptome (SC) zu registrieren, (Tabellen 33 und 4). Die Abbildung 3 zeigt die mittleren PEF-Werte dieses viertägigen Beobachtungszeitraums.

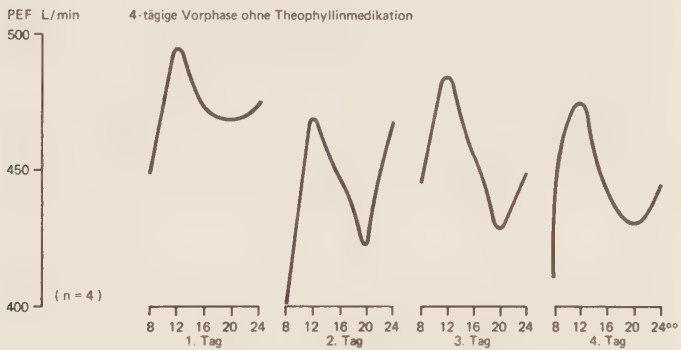


Abb . 3 : Mittlere PEF-Werte von 4 Patienten

Es ist ein typisch biphasischer Verlauf der PEF-Werte zu erkennen, mit Minimalwerten morgens um 8.00 sowie abends um 18.00 Uhr und Maximalwerten um 12.00 und 24.00 Uhr. Im Verlauf dieser 4 Tage ohne Theophyllintherapie kann es zu einem leichten Abfall der maximalen expiratorischen Atemstromstärke (PEF) kommen. Wie aus

der Tabelle 3 zu entnehmen ist, wurde der Gebrauch des Dosieraerosols vom 1. - 4. Tag um durchschnittlich 1,5 Hub gesteigert. Das subjektive Befinden verschlechterte sich unwesentlich.

11.1.2. Die ersten drei Behandlungstage (72-Stundenprofil)

Am 5. Tag (1. Tag der Therapie) entnahmen wir den Patienten um 8 Uhr Venenblut für den Leerwert. Durchschnittlich 1,4 mg/l des Wirkstoffes waren noch im Serum, obwohl die Patienten 4 Tage lang keine Theophyllinmedikation erhalten hatten und angewiesen waren, keine coffeinhaltigen Getränke zu sich zu nehmen.

Um 9.00 Uhr wurden dann 450 mg Theophyllin-Äthylendiamin in Retardform verabreicht. Die Abbildung 4 zeigt die mittleren Theophyllinkonzentrationen (untere Kurve) und den Peak-Flow während der ersten 3 Behandlungstage. Die gestrichelte Kurve stellt die gemittelten PEF-Werte am 4. Tag der Vorphase dar.

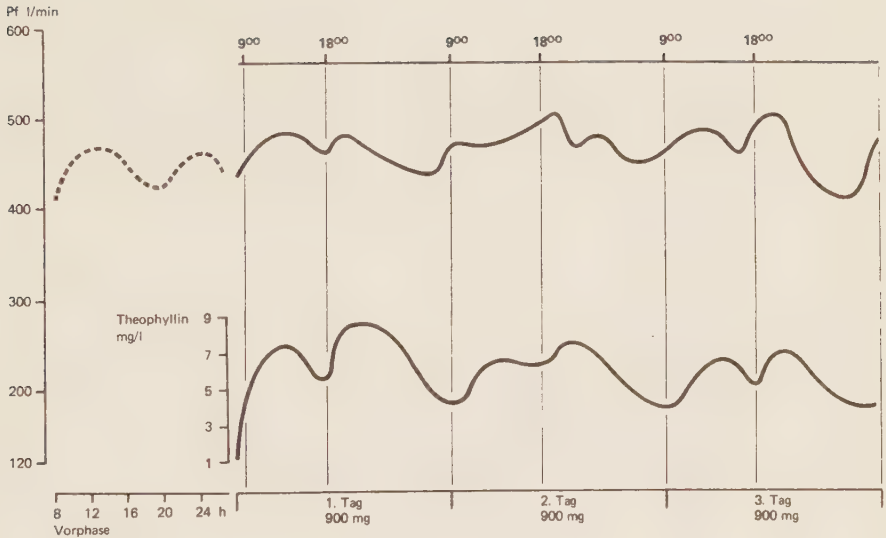


Abb. 4 : Die ersten 3 Behandlungstage von 4 Patienten mit 900 mg TÄD/die (9.00 und 18.00 Uhr)

Der Theophyllinserumspiegel stieg nach Einnahme der ersten Dosis bis 11.00 Uhr auf 7,4 mg/l an und fiel bis zur nächsten Theophyllingabe um 18.00 Uhr auf 5,5 mg/l ab. 4 Stunden später, um 22.00 Uhr wurde mit 8,4 mg/l ein weiteres Maximum erreicht. In den Morgenstunden wurden wieder niedrigere Werte gemessen (s. Tabelle 5). In der Kurve fallen zwei Gipfel auf, jeweils zwischen 12.00 und 14.00 Uhr und zwischen 22.00 und 24.00 Uhr.

Die höchsten Serumspiegelkonzentrationen sind also zu dem Zeitpunkt vorhanden, wenn der Patient ohnehin die besten PEF-Werte aufweist, wie in der Vorphase ermittelt wurde.

In der oberen Kurve der Abbildung 4 ist die mittlere PEF-Tagesrhythmik der 4 Patienten dargestellt (s. Tabelle 6). Hier ist festzustellen, daß der PEF zwar insgesamt auf ein etwas höheres Niveau gehoben wurde, die Tagesrhythmik verschob sich jedoch im wesentlichen nicht. Gegenüber der Vorphase konnte eine mittlere Steigerung des PEF um 20 l/min erzielt werden.

11.1.3. Dosistitration mit Theophyllin (Übersicht)

Die Abbildung 5 zeigt die Ergebnisse der Dosistitration im Vergleich zu der Vorphase bei insgesamt 13 Patienten (s. Tabellen 8,9,13,14,18,19,23,24).

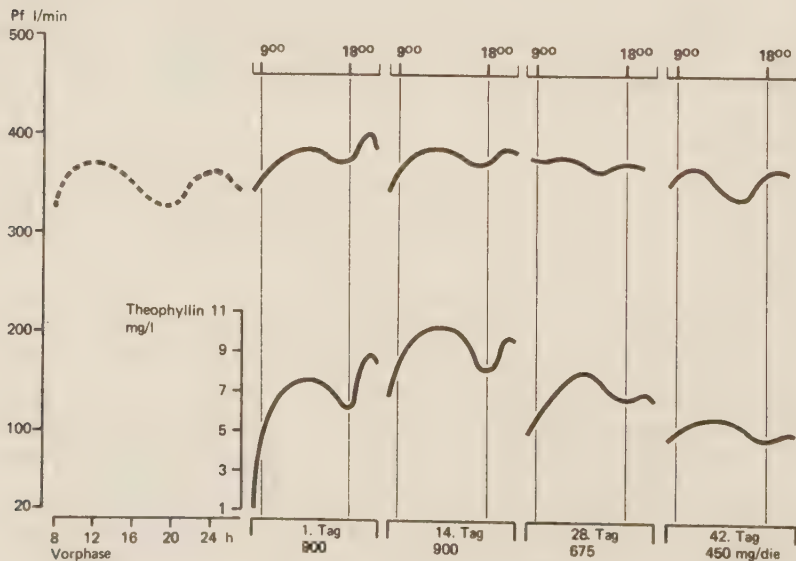


Abb. 5 :Theophyllinäthylendiamin-Titration bei 13 Patienten

PEF und Theophyllinserumkonzentration sind gegen die Zeit aufgetragen.

11.1.4. 1. Periode - Tagesdosis 900 mg

Die über 14 Tage registrierten Werte von PEF, BD und SC gibt folgende Grafik wieder (s.a. Tabelle 10,11,12).

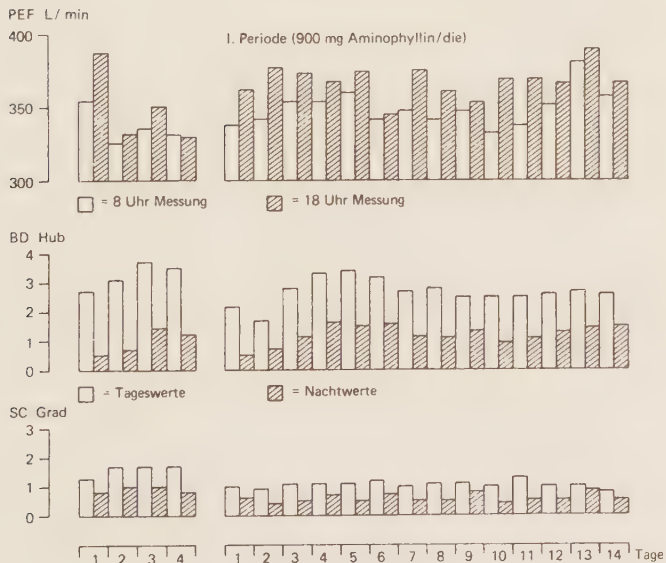


Abb. 6 : 4-tägige Vorphase ohne Theophyllin
14-tägige Periode mit 900 mg TÄD/d
(9.00 - 18.00 Uhr)

Die PEF-Werte der 13 Patienten in der Vorphase zeigten eine insgesamt abfallende Tendenz. Nach Applikation von 900 mg TÄD/d besserten sich die Werte. Wie in der Vorphase lagen auch hier die Messungen am Abend höher (schwarze Säulen) als am Morgen (weiße Säulen). Im Vergleich zur Vorphase nahm der BD Verbrauch ab und blieb gegen Ende der 14-tägigen Periode konstant. Die Atembeschwerden (SC) besserten sich deutlich, besonders in der Nachtzeit. Therapeutisch wirksame funktionelle Veränderungen und klinische Besserung sind also bei dieser Dosierung nachweisbar.

Die Abbildung 5 gibt die Theophyllin- und PEF-Tagesprofile des 1. und 14. Tages wieder. Am 1. Tag lagen die mittleren Theophyllinspiegel zwischen 7 und 9 mg/l. Nach 14 Tagen Therapie mit 900 mg/TÄD waren maximale Serumkonzentrationen von 10,6 mg/l vorhanden, die dem sogen. "therapeutischen Spiegel" entsprechen (s. Tabelle 13).

Die PEF-Werte wurden etwas angehoben, der abendliche Minimalwert wurde etwas nach vorne verschoben. Die typische biphasische Konfiguration der Kurve war nicht mehr so stark ausgeprägt.

11.1.5. 2. Periode - Tagesdosis 675 mg

Nach Dosisreduktion auf 675 mg/d fielen die Serumspiegel deutlich ab (s. Abb. 5). 14 Tage nach Einnahme dieser Dosis (28. Tag) wurde mit 8,4 mg/l ein mittlerer Spitzenwert um 14.00 Uhr gemessen. Die Tabelle Nr. 18 zeigt die gemessenen Theophyllinkonzentrationen an diesem Tag und Tabelle Nr. 19 die Peak-Flow-Messungen.

Der PEF sank ebenfalls, wobei das biphasische Verhalten fast ausgeglichen erschien.

Die bis zum 28. Tag registrierten Ergebnisse von PEF, BD und SC zeigt die folgende Abbildung 7 (s. Tabellen 15, 16 und 17)

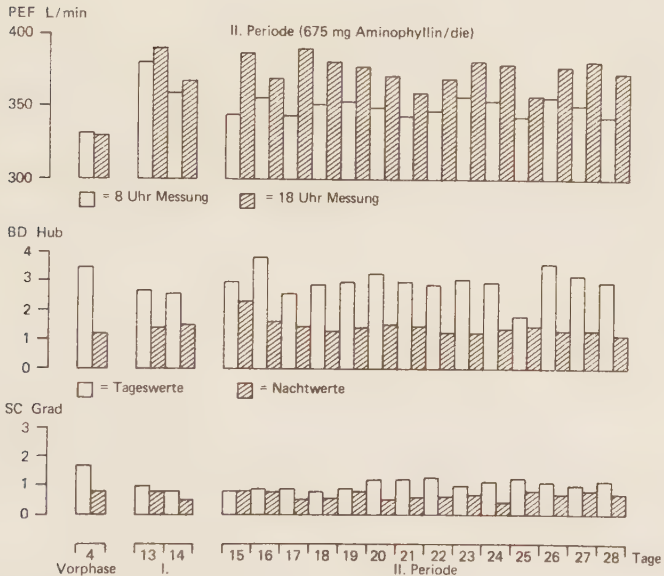


Abb. 7 : 4.Tag der Vorphase, 13. und 14. Tag der I. Periode (900 mg/d), 14-tägige Periode mit 675 mg TÄD (9.00 Uhr 450 mg, 18.00 Uhr 225 mg)

Bei der Einnahme von 450 mg TÄD am Morgen (9.00 Uhr) und 225 mg TÄD am Abend (18.00 Uhr) war eine deutliche Verschlechterung der PEF-Werte in den Morgenstunden zu verzeichnen. Der Verbrauch des Bronchodilators wurde gesteigert und die Beschwerden nahmen im Mittel leicht zu.

Ein therapeutischer Effekt ist allerdings auch bei dieser Dosis noch vorhanden. Wegen der geringeren Abenddosis klagten in dieser Periode weniger Patienten über Schlaflosigkeit (s. Tabelle 29).

11.1.6. 3. Periode - Tagesdosis 450 mg

Vom 29. Tag erhielten die Patienten bis zum 42. Tag nur noch 450 mg TÄD/d, aufgeteilt in zwei Einzeldosen á 225 mg um 9.00 Uhr und 18.00 Uhr.

In den Tabellen 20,21 und 22 sind die in diesen 14 Tagen von den Patienten registrierten Werte aufgeführt und in der folgenden Grafik veranschaulicht (Abb. 8).

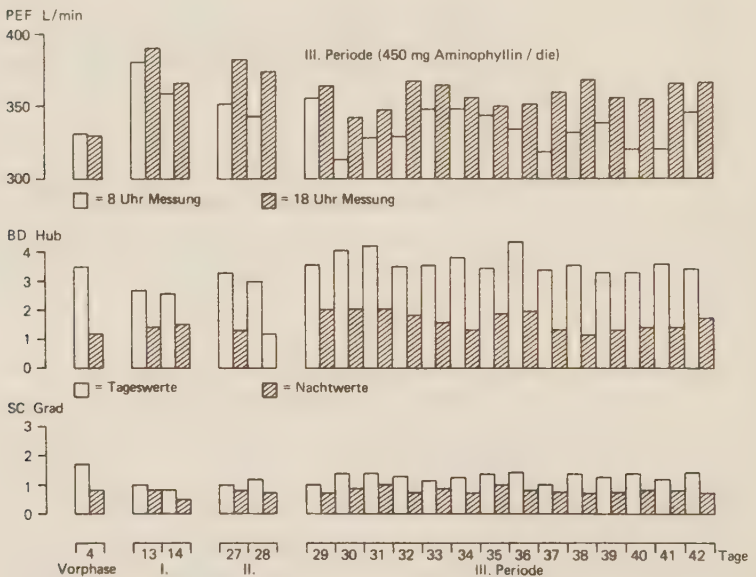


Abb. 8 : 4. Tage der Vorphase, die letzten beiden Tage der I. und II. Periode, 14-tägige Periode mit 450 mg TÄD/d (2x225 mg 9.00 und 18.00 Uhr)

Der PEF nahm in dieser Periode deutlich ab. Besonders in den Morgenstunden lag der PEF im Mittel um 50 l/min. niedriger als in den anderen Perioden. Gleichzeitig stieg der Bronchodilatatorverbrauch bis auf 4 HUB/d an. Auch die subjektive Beschwerdesymptomatik änderte sich von leicht (Grad 1) auf mittelstark (Grad 2). Die geringe Effizienz bei dieser Dosierung ist auch in Abbildung 2 an der Kurve des 42. Meßtages zu erkennen. Bei gleichbleibender Tagesrhythmik wurde um 14.00 Uhr mit 5,5 mg/l ein maximaler Theophyllinserumspiegel erreicht (s. Tabelle 23).

Der PEF hatte am 42. Tag weiterhin abgenommen und es trat wieder die typische biphasische Konfiguration der Kurve auf. Hier reichten die gemessenen Theophyllinkonzentrationen nicht aus, um noch einen therapeutischen Effekt zu entfalten. Die maximale expiratorische Atemstromstärke näherte sich den Ausgangswerten ohne Theophyllinmedikation.

Zusammenfassend läßt sich zu diesem Untersuchungsabschnitt sagen, daß mit 900 mg TÄD/d therapeutisch wirksame funktionelle Veränderungen und klinische Besserungen nachweisbar sind, die sich bei Halbierung der Dosis nicht mehr aufrechterhalten lassen. Klinisch meßbare funktionelle Verbesserungen sind bereits ab 5 mg/l nachweisbar. Eine wesentliche Verschiebung der Rhythmik des bronchomotorischen Tonus läßt sich durch die Einnahmezeiten um 9.00 und 18.00 Uhr nicht erreichen.

Die Abbildung 9 zeigt noch einmal zusammengefaßt die Ergebnisse der Symptomenbewertung (SC) und des Bronchodilatatorverbrauchs (BD) von 4 Patienten der gesamten Titrationsphase. Hierbei fällt auf, daß SC und BD unter der Therapie mit 900 mg/d deutlich abfallen, während unter 675 und 450 mg/d ein leichter Anstieg als Zeichen der nachlassenden therapeutischen Wirkung zu erkennen ist.

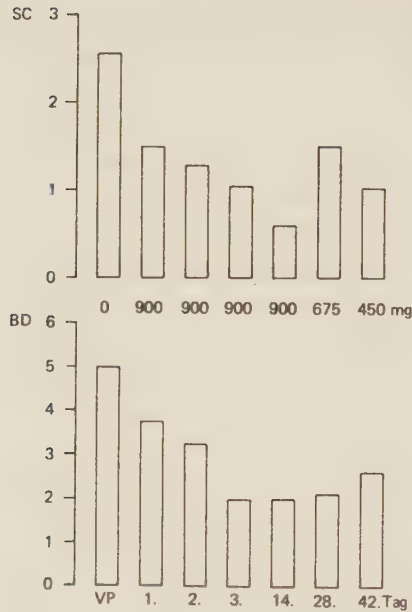


Abb. 7 : Symptome-Score und Bronchodilatatorverbrauch von 4 Patienten während der gesamten Titrationsphase

11.1.7. Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfungen

Die Ergebnisse der in diesem Untersuchungsabschnitt durchgeführten Lungenfunktionsprüfungen sind in den Tabellen 25,26,27 und 28 aufgeführt.

Im Vergleich zu den am vierten Tag der Vorphase ohne TÄD-Medikation gemessenen Ausgangswerten war nach 14-tägiger Einnahme von 900 mg TÄD/d im Mittel ein Rückgang der funk-

tionellen Residualkapazität (FRC) und des Reservevolumens (RV) zu beobachten. Der Atemstoß-Test (FEV_1) war allerdings durchschnittlich um 2% schlechter, während in Einzelfällen durchaus Besserungen des FEV_1 zu messen waren. Die Vitalkapazität (VC) nahm unter der Therapie um durchschnittlich 5% zu, und die Resistance (R) fiel von 3,10 auf 2,72.

Unter der reduzierten Dosis von 675 mg TÄD/d sanken FRC, RV und R weiter ab. Die Vitalkapazität änderte sich unwesentlich, und das FEV_1 lag jetzt im Mittel etwas höher.

14 Tage nach Einnahme der geringsten Dosis von 450 mg TÄD/d wurden im Mittel wieder die Ausgangswerte erreicht, wie sie unter Theophyllinkarenz gemessen wurden.

Zusammenfassend ist also auch hier zu sagen, daß eine meßbare Besserung der Lungenfunktion mit 900 mg TÄD/d nachweisbar ist, die bei Halbierung der Dosis nicht mehr gefunden wird.

11.1.8 Nebenwirkungen

Die Tabelle 29 zeigt die Nebenwirkungen von 13 Patienten in Abhängigkeit von der TÄD-Dosis während der Dosistitration (1. - 3. Periode).

Am häufigsten wurde über Völlegefühl im Magen bzw. Oberbauchschmerz und Blähungen geklagt (5 von 13 Patienten). Dieses Symptom tritt ca. 1 - 1 1/2 Stunden nach Tabletteneinnahme auf, verschwindet dann allerdings schnell. Schwindel und Kopfschmerzen sind ebenfalls häufig beobachtete Nebenwirkungen. Ein- und Durchschlafstörungen wurden nur in 2 Fällen bei einer Dosis von 900 mg TÄD/d beschrieben.

Ein Patient berichtete während der gesamten Dosistitration über leichte Nausea. Eine gesteigerte Diurese und

ein Globusgefühl im Hals besserten sich bei Dosisreduktion.

Die bei einem Patienten aufgetretenen Symptome Erbrechen und Diarrhoe in der 2.Periode (675 mg TÄD/d) sind wahrscheinlich nicht durch die TÄD-Medikation bedingt.

Auch die bei einer Patientin beschriebenen Retrosternal-schmerzen, die durch ein EKG nicht objektiviert werden konnten, stehen in einem fraglichen Zusammenhang mit der TÄD-Medikation.

11.1.9. Beziehung zwischen Theophyllinserumkonzentration und den gemessenen Parametern (PEF, BD, SC)

In der folgenden Abbildung 10 sind die Mittelwerte der Theophyllinserumkonzentrationen aus den einzelnen Perioden den gemittelten Meßwerten von PEF, BD und SC gegenübergestellt.

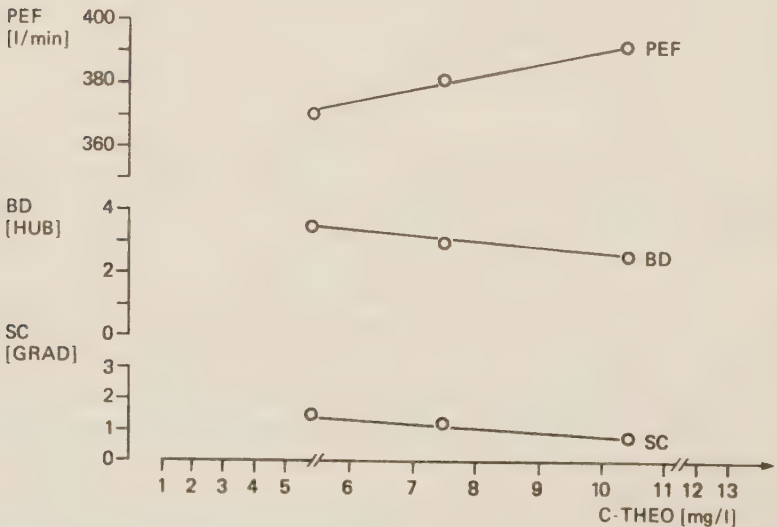


Abb. 10 : Beziehung zwischen Theophyllinserumkonzentration und den gemessenen Parametern (PEF, BD, SC)

Es wird deutlich, daß mit zunehmender Theophyllinkonzentration eine Besserung der maximalen Atemstromstärke (PEF), eine Abnahme des Bronchodilatatorverbrauchs (BD) und eine Besserung der subjektiven Symptomatik zu verzeichnen ist (s. Tabelle 30).

11.1.10 Die Compliance der Patienten

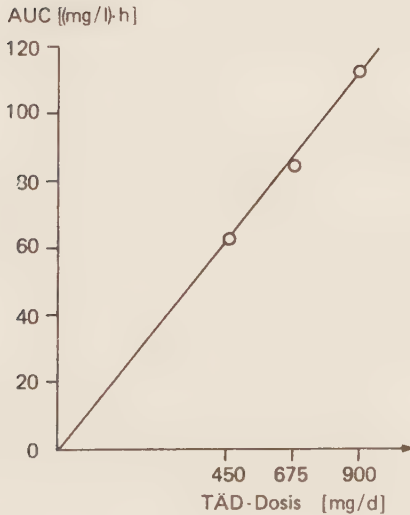


Abb. 11 : Die Beziehung AUC - Theophyllindosis
1. Untersuchungsabschnitt (13 Patienten)

Die Fläche unter der Kurve ¹⁾ ist im Steady State dosisproportional. Eine Non-Compliance der Patienten ist somit ausgeschlossen (Tabelle 31).

11.2 2. Untersuchungsabschnitt

11.2.1. Dosissteigerung und Variation der Einnahmezeit (Übersicht)

In diesem 2. Untersuchungsabschnitt konnte leider nur bei 2 Patienten eine Dosistitration nach oben bei veränderten Einnahmezeiten durchgeführt werden. Deshalb ergibt sich ein etwas unruhiges Kurvenbild, eine Aussage über Effektivität und Verschiebung der Kurvencharakteristik ist jedoch möglich. Die Abbildung 12 zeigt die Ergebnisse der gesamten Titrationsphase.

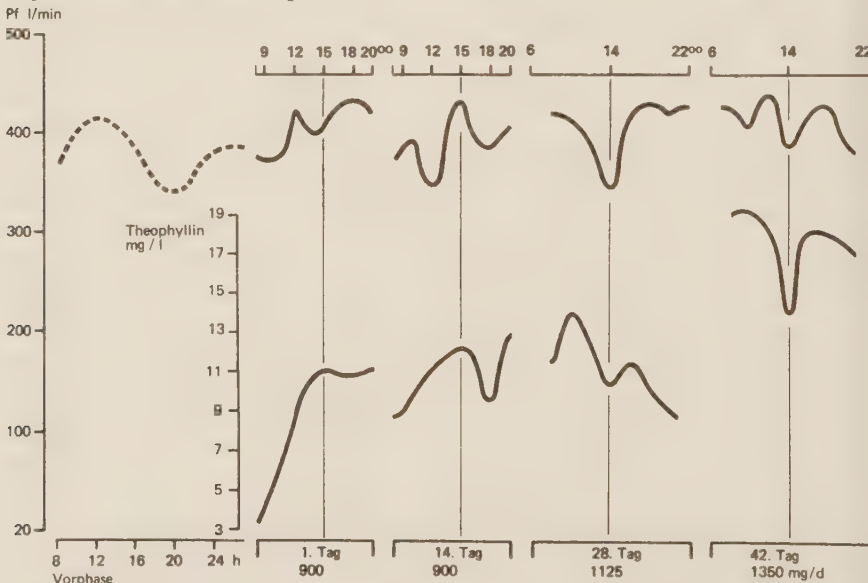


Abb. 12 : Steigende Dosierung und Variation der Einnahmezeit bei 2 Patienten

1) Berechnet nach der Trapezregel s. RITCHEL, 132

11.2.2. Vorphase ohne Theophyllinmedikation

In den Tabellen 32,33 und 34 sind die von den Patienten ermittelten Parameter in der 4-tägigen Vorphase ohne Theophyllinmedikation dargestellt. PEF- und BD-Verbrauch änderten sich kaum, jedoch nahmen die Atembeschwerden zu (SC). Die PEF-Kurve am 4. Tag der Vorphase zeigte (Abb. 17) wieder das typische biphasische Verhalten.

11.2.3. 1. Periode - Tagesdosis 900 mg

Um zu untersuchen, ob durch eine Veränderung der Einnahmezeiten eine Beeinflussung der Tagesrhythmik zu verzeichnen ist, wurden den beiden Patienten 900 mg Theophyllin-Äthylendiamin in 4 Einzeldosen à 225 mg um 9.00, 12.00, 15.00 und 18.00 Uhr verabreicht.

Die am ersten Tag der Periode durchgeführten Blutspiegeluntersuchungen und PEF-Tagesprofilmessungen sind den Tabellen 35 und 36 zu entnehmen.

Wie die Abbildung 17 zeigt, ließ sich am ersten Tag zunächst ein Plateau der Theophyllinkonzentrationen in den Nachmittagsstunden erreichen. Zwischen 14.00 und 16.00 Uhr wurden mit Werten um 11,0 mg/l Maxima gemessen. Um 18.00 Uhr fiel der Serumspiegel leicht ab und stieg nach Einnahme von 225 mg TÄD wieder an.

In der Darstellung des PEF erkennt man einen Anstieg um 45 l/min auf 425 l/min um 12.00 Uhr und nach einem Abfall dann eine Einpendelung auf Werte zwischen 425 und 450 l/min. Die Tabelle 37 zeigt PEF, BD und SC der ersten 14-tägigen Periode.

Am 14. Tag wurden die in den Tabellen 38 und 39 aufgeführten Werte ermittelt. In der Kurve der Serumkonzentrationen (Abb. 12) fiel im Gegensatz zur Beobachtung am ersten Tag

der abendliche Abfall des Theophyllinspiegels auf, der sich jedoch nicht in eine PEF-Verringerung umsetzte. Bis 16.00 Uhr wurden Werte bis maximal 12,3 mg/l gemessen, dann fielen die Konzentrationen um 18.00 Uhr auf 9,4 mg/l im Mittel ab, um nach Applikation der 4. Tablette rasch auf 13,1 mg/l anzusteigen. Der PEF konnte insgesamt gebessert werden, die morgendlichen und abendlichen Minima wurden ausgeglichen, jedoch war um die Mittagszeit ein Tief zu verzeichnen.

11.2.4. 2. Periode - Tagesdosis 1125 mg

Am 15. Tag wurde die TÄD-Dosis um eine Tablette a 225 mg/d erhöht. Über 14 Tage nahmen die Patienten jetzt um 6.00 Uhr 450 mg, um 14.00 Uhr 225 mg und um 22.00 Uhr 450 mg TÄD/d ein. Die dabei gemessenen PEF-, BD- und SC-Werte sind in der Tabelle 40 aufgeführt.

Trotz der erhöhten Medikation kam es in diesen Tagen zu einer Verschlechterung der Atembeschwerden. Auch eine Besserung des PEF konnte nicht an allen Tagen gefunden werden.

Die am 28. Tag gemessenen Theophyllinkonzentrationen und PEF-Werte sind in den Tabellen 41 und 42 aufgeführt.

Um 10.00 Uhr, also wiederum 4 Stunden nach Applikation von 450 mg TÄD, wurden maximale Theophyllinspiegel von 14,0 mg/l erreicht. Nach einem Abfall von 10,2 mg/l um 14.00 Uhr stieg die mittlere Konzentration um 1,4 mg/l an, sank dann aber gegen Abend wieder ab. Die PEF-Charakteristik zeigte ein Minimum zwischen 12.00 und 15.00 Uhr, insbesondere die Abend- und Morgenstunden-Minima wurden jedoch ausgeglichen, so daß hier eine eindeutige Veränderung der PEF-Kurvencharakteristik erfolgte. Gegenüber der Vorphase und der ersten Periode lagen die morgens um 8.00 Uhr gemessenen PEF-Werte um 40 l/min höher.

11.2.5. 3. Periode - Tagesdosis 1350 mg

Da die Patienten in der 2. Periode trotz relativ hoher Dosierung keine toxischen Konzentrationen zeigten, konnten wir am 29. Tag die Dosis um weitere 225 mg erhöhen. Über die nächsten 14 Tage nahmen die Patienten nun 3 x 450 mg TÄD/d zu den Zeiten 6.00, 14.00 und 22.00 Uhr ein. Die Tabelle 43 zeigt die dabei gemessenen Parameter. Die Beschwerdesymptomatik nahm besonders deutlich in der Nacht ab, und auch der PEF erreichte höhere Werte als in den beiden anderen Perioden. Der Verbrauch an Dosieraerosol verringerte sich jedoch nicht so deutlich. Am 42. Tag wurden dann sehr hohe Theophyllinkonzentrationen gemessen (s. Abb. 12 und Tabellen 44 und 45). Bei einem Patienten wurden Serumspiegel über 20 mg/l erreicht. Die mittleren Theophyllinkonzentrationen zeigten wieder 4 Stunden nach der Morgendosis um 10.00 Uhr mit 19,3 mg/l ihren höchsten Wert. Zwei Stunden nach Applikation der Mittagsdosis - um 16.00 Uhr - wurden 18,2 mg/l gemessen. Der Konzentrationsabfall danach war jedoch nicht so groß, wie bei der geringeren Mittagsdosis in der 2. Periode.

Die Theophyllinkonzentrationen lagen insgesamt im oberen therapeutischen Bereich zwischen 15 und 20 mg/l. Es wurde aber auch häufiger über Nebenwirkungen geklagt, die sich in vermehrter Diurese, Magendruck und Einschlafstörungen äußerten.

Die PEF-Charakteristik wurde in dieser Periode deutlich moduliert, so daß insgesamt höhere und ausgeglichene PEF-Werte über den Tag nachweisbar waren. Um 12.00 Uhr konnte eine Steigerung des PEF um 100 l/min gegenüber der 1. Periode (950 mg TÄD) gemessen werden. Diese Einnahmezeiten scheinen für die Beeinflussung der klinischen Symptomatologie, ausgedrückt durch Veränderungen der PEF-Charakteristik, die günstigsten zu sein. In der Abb. 19 sind

der mittlere Bronchodilatatorverbrauch (BD) und der Symptome-Score (SC) des zweiten Versuches grafisch dargestellt.

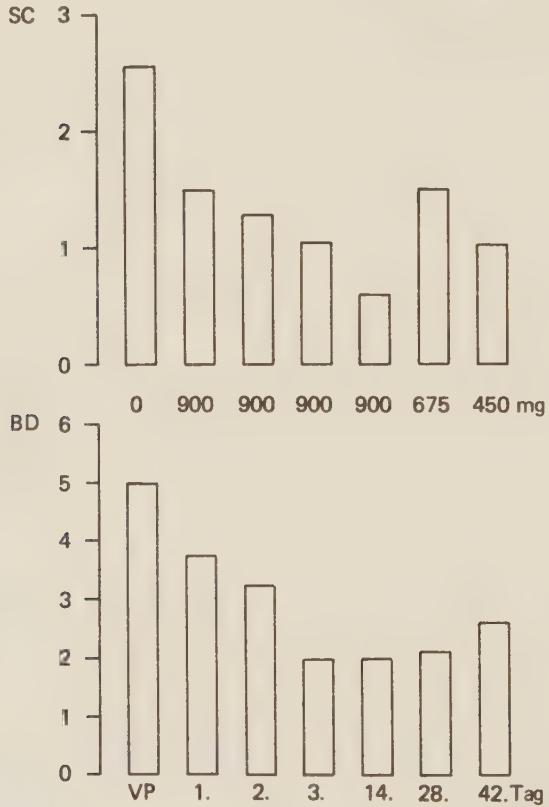


Abb. 13 : Gemittelter Bronchodilatatorverbrauch (BD) und Symptome-Score (SC) des Untersuchungsabschnittes II

BD und SC wiesen geringe Schwankungen auf, unterschieden sich in den einzelnen Untersuchungsphasen jedoch nur unwesentlich.

11.2.6. Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfungen

Die Tabelle 46 zeigt die in diesem Untersuchungsabschnitt durchgeführten Lungenfunktionsprüfungen.

Im Vergleich zu den am vierten Tag der Vorphase ohne TÄD-Medikation gemessenen Ausgangswerten stiegen FRC und RV am 14. Tag nach Einnahme von 900 mg TÄD/d zunächst an, besserten sich dann aber bei Erhöhung der Tagesdosis auf 1125 mg TÄD/d und lagen bei weiterer Steigerung auf 1350 mg TÄD/d nur unwesentlich unter den Ausgangswerten. Die Vitalkapazität (VC) lag am 28. Tag nach Einnahme von 1125 mg TÄD/d um durchschnittlich 12% höher als in der Vorphase ohne TÄD-Medikation, FEV₁ zeigte am 42. Tag nach Einnahme von 1350 mg TÄD/d eine Besserung um 6%. Die Resistance fiel innerhalb der 3 Perioden von 3,49 auf 1,94 ab.

11.2.7. Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der TÄD-Dosis bei Steigerung der Tagesdosis und Veränderung der Einnahmezeiten gibt die Tabelle 47 wieder.

Bei Steigerung der Dosis auf 1125 mg und 1350 mg TÄD/d wurde jeweils in einem Fall über Völlegefühl im Magen, Ein- und Durchschlafstörungen und Kopfschmerzen geklagt.

Gesteigerte Diurese trat erst bei der höchsten Dosis von 1350 mg TÄD/d auf.

11.3. 3. Untersuchungsabschnitt

11.3.1. Optimierung der Einnahmezeiten bei 2 verschiedenen Theophyllintagesdosen (Übersicht)

Acht der an den beiden anderen Untersuchungsabschnitte beteiligten Patienten erklärten sich bereit, über zwei 14-tägige Perioden Tagesprofile ihrer PEF-Werte anzufertigen. Theophyllin-Serumspiegel wurden in diesem Abschnitt nicht gemessen.

Die Abbildung 14 zeigt die PEF-Charakteristik während des 3. Untersuchungsabschnittes.

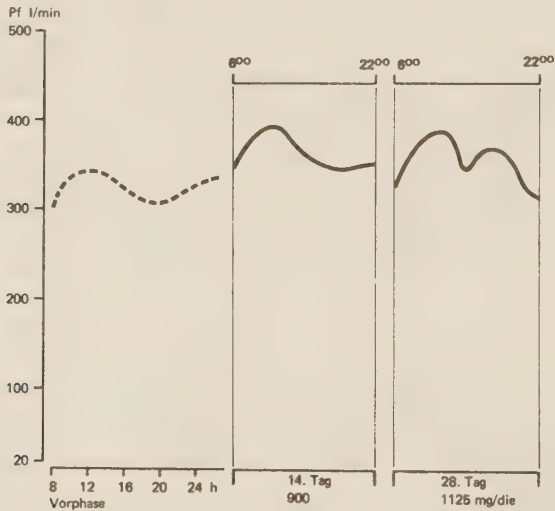


Abb. 14 : PEF-Charakteristik von 8 Patienten bei veränderten Einnahmezeiten

Die gestrichelte Kurve gibt wiederum den Verlauf am 4. Tag der Vorphase wieder (s. Tabelle 49)

11.3.2. 1. Periode - Tagesdosis 900 mg

In der ersten Periode wurden jeweils um 6.00 Uhr und um 22.00 Uhr je 450 mg TÄD/d verabreicht.

Die Tabellen 50, 51 und 52 zeigen PEF, BD und SC während dieser 14 Tage. Am 14. Tag wurde ein Tagesprofil in 2-stündigen Intervallen angefertigt (s. Abb. 14, Tab. 53). Die Patienten berichteten, daß sie zwar am Tage wegen leichter Atemnot häufiger zum Dosieraerosol greifen mußten, in der Nacht und besonders in den beschwerdereichen Morgenstunden empfanden sie jedoch Erleichterung.

Wie die Abb. 14 zeigt, wurde die Kurvencharakteristik nach 14 Tagen deutlich gebessert, insbesondere die morgendlichen Minima wurden gut ausgeglichen.

Abends war zwar ein Abfall des PEF zu erkennen, jedoch entsprachen unter Therapie die Minima den Maxima ohne Therapie. Um 8.00 Uhr morgens und um 20.00 Uhr abends war jeweils eine Erhöhung des PEF um 50 bzw. 40 l/min zu verzeichnen.

11.3.3. 2. Periode - Tagesdosis 1125 mg

In der zweiten Periode dieses Untersuchungsabschnittes nahmen die Patienten zusätzlich um 14.00 Uhr weitere 225 mg TÄD/d ein (s. Tabellen 54, 55 und 56). Die Abbildung 14 zeigt das PEF-Tagesprofil des 28. Tages (s. Tabelle 57). Deutlich ist hier wieder der biphasische Verlauf. Der stetige Abfall des PEF wurde durch die zusätzliche Einnahme um die Mittagszeit abgefangen und zwischen 16.00 und 18.00 Uhr wurde mit Werten um 365 l/min ein zweiter Gipfel erreicht. BD und SC verhielten sich in dieser Phase stabil, es war jedoch keine wesentliche Besserung durch die höhere Dosierung zu beobachten.

11.3.4. Nebenwirkungen

Die in diesem Untersuchungsabschnitt beobachteten Nebenwirkungen sind in der Tabelle 58 dargestellt. Neben den in den anderen Untersuchungsabschnitten erwähnten Symptomen standen hier bei der Dosierung 1125 mg TÄD/d Völlegefühl im Magen und Ein- und Durchschlafstörungen im Vordergrund (2 von 8 Patienten).

11.4. Zusammenfassende Darstellung des ersten und dritten Untersuchungsabschnittes

Zusammenfassend sind in der Abbildung 15 noch einmal der Verlauf der Theophyllinkonzentrationen und des PEF von 6 Patienten, die am Versuch I und Versuch III beteiligt waren, dargestellt.

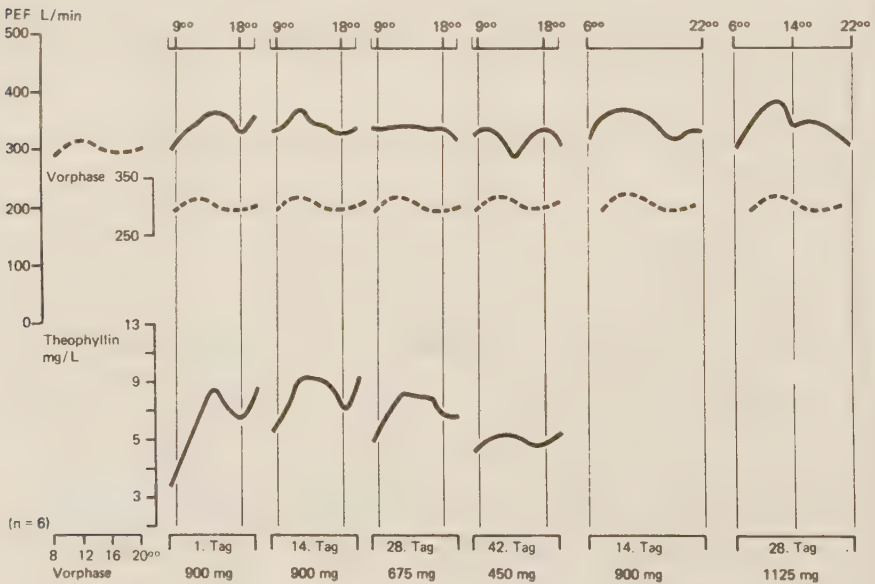


Abb. 15 : Zusammenfassende Darstellung (Versuch I u. III)

Mit sinkenden Theophyllinkonzentrationen sanken auch die PEF-Werte in den 14-tägigen Perioden. Bei einer Dosierung von 450 mg TÄD/d wurden ähnlich niedrige Atemstromstärken wie in der Vorphase ohne Theophyllinmedikation gemessen. Bei frühmorgendlicher Einnahme von 450 mg TÄD und weiterer Einnahme von 450 mg TÄD um 22.00 Uhr wurden die funktionell günstigsten Ergebnisse erzielt. Bei zusätzlicher Gabe von 225 mg TÄD um 14.00 Uhr wurde das Wellental abgefangen, und gegen Abend wurden höhere PEF-Werte gemessen.

11.4.1. Der Verlauf der gemessenen Parameter bei Rauchern und bei Nichtrauchern

Drei der in Kapitel 11.4 beschriebenen Patienten sind Raucher und drei sind Nichtraucher. In den Abbildungen 16 und 17 ist der Verlauf der gemessenen Parameter gegenübergestellt, um zu zeigen, wie unterschiedlich die Ergebnisse unter dem Einfluß des Tabakrauchens sind.

Schon die PEF-Werte der Vorphase liegen bei den Rauchern um etwa 100 l/min niedriger.

Auch die gemessenen Tagesprofile der Theophyllinserumkonzentrationen und des PEF liegen bei den Rauchern (Abb. 16) deutlich niedriger als bei den Nichtrauchern (Abb. 17). Auffallend ist auch, daß der Konzentrationsanstieg bei den Rauchern nicht so schnell ist. Hier werden maximale Theophyllinkonzentrationen erst nach 5-6 Stunden gegenüber 4 Stunden bei den Nichtrauchern erreicht.

In niedrigen Dosierungen sind die Theophyllinkonzentrationschwankungen bei den Rauchern weniger stark, es stellt sich eine Art Plateau ein.

Der PEF zeigt dagegen bei den Rauchern größere tageszeitliche Schwankungen.

Bei den Nichtrauchern reichen im Mittel 900 mg TÄD/d aus, während die Raucher erst bei 1125 mg TÄD/d deutlich bessere PEF-Werte zeigen.

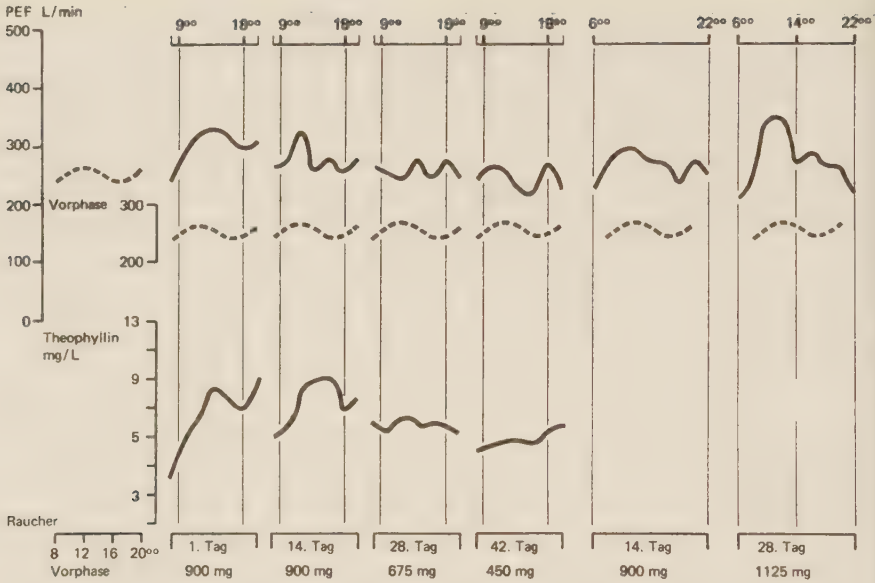


Abb. 16: Verlauf der gemessenen Parameter bei Rauchern

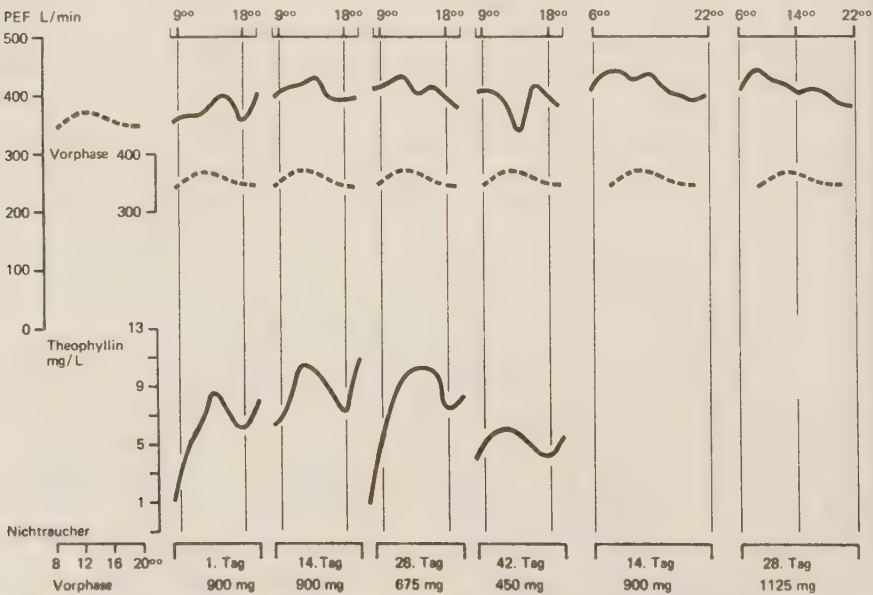


Abb. 17 : Verlauf der gemessenen Parameter bei Nichtrauchern

11.5. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Folgende Aussagen sind nach den Ergebnissen der drei Untersuchungsabschnitte zu treffen:

1. Es findet eine gleichmäßige verzögerte Freisetzung des Retardpräparates statt, jedoch wird kein echtes Plateau erreicht. Jeweils 3-7 Stunden nach Einnahme des Präparates wird ein Maximum erreicht. Danach fällt der Serumspiegel von Theophyllin wieder ab.
2. Therapeutisch wirksame Dosierungen werden nur mit den vom Hersteller empfohlenen Höchstdosen erzielt. Dabei läßt sich eine mg-Tagesdosis pro kg-Körpergewicht von 13,8 - 17,2 TÄD (mittlere Dosis 15,5 mg/kg KG) errechnen.
3. Die Theophyllinkonzentrationskurve korreliert gut mit PEF-Werten. Die Höhen und Tiefen der Tagesrhythmik ohne TÄD-Medikation werden unter Therapie teilweise ausgeglichen und zeitlich verschoben. Der circadiane Rhythmus des bronchomotorischen Tonus kann am besten durch tägliche Gaben um 6.00 Uhr und um 22.00 Uhr beeinflusst werden. Dabei kommt es neben der Gesamtverbesserung des PEF zu einer Nivellierung der Kurvencharakteristik.
4. Es sollten therapeutisch wirksame Theophyllinspiegel zwischen 7 und 13 mg/l erreicht werden, aber auch unter 7 mg/l läßt sich eine klinische Effektivität nachweisen.

5. Die Möglichkeit einer Dosissteigerung wird durch die auftretenden Nebenwirkungen sehr begrenzt. Eine Anpassung der Dosierungszeiten an den circadianen Rhythmus des bronchomotorischen Tonus bietet die zusätzliche Möglichkeit, die therapeutische Effizienz der maximal möglichen Tagesdosis zu steigern.

12. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Im Mittelpunkt des Interesses dieser Arbeit standen folgende Fragestellungen:

1. Welche Theophyllin-Serumspiegel müßten erreicht werden, um klinisch meßbare Wirkungen in einer Langzeituntersuchung zu erreichen?
2. Läßt sich die Tagesrhythmik des bronchomotorischen Tonus durch die Dosis und die Variation der Einnahmezeit verbessern?
3. Tritt ein steady-state der Serum-Theophyllin-Spiegel auf und läßt sich ein Plateau erzielen?
4. Sind regelmäßige Theophyllin-Spiegelbestimmungen notwendig und wann müssen diese erhoben werden?

12.1. Serumkonzentration von Theophyllin

Im ersten Untersuchungsabschnitt konnte festgestellt werden, daß mit 900 mg TÄD pro Tag therapeutisch wirksame funktionelle Veränderungen und klinische Besserungen nachweisbar sind, die bei Halbierung der Dosis (450 mg/d) zu unbefriedigend geringen Effekten führen. PEF, SC und BD in der dritten Periode liegen im Mittel deutlich ungünstiger. Allerdings sind bei einzelnen Patienten auch hier unveränderte oder sogar bessere Werte als in den anderen Perioden gemessen worden (Patient 2). Hier wirkt natürlich die längere Therapie und auch eine Besserung der expiratorischen Atemstromstärke durch gesteigerten Verbrauch des Dosieraerosols mit. Um den therapeutischen Effekt von Theophyllin exakt zu bestimmen, müssen also Interaktionen mit anderen atemwirksamen Medikamenten, insbesondere Beta-Sympathico-Mimetica Berücksichtigung finden. (WERTALLI, 174; CAMPBELL, 22; KAIK, 67; FELDMANN, 36; LEFCOE, 76). Im Vergleich zur Vorphase unter alleiniger Therapie mit dem Dosieraerosol kommt es unter der zusätzlichen Therapie mit Theophyllin-Äthylen-diamin jedoch zu einer deutlichen Anhebung der PEF-Kurve als Zeichen der klinischen Effektivität, die auch durch den verminderten Bronchodilatatorverbrauch und den besseren Symptome-Score dokumentiert wird. Die Lungenfunktionsprüfungen mittels Bodyplethysmographie geben jeweils nur die Verhältnisse zu einem bestimmten Zeitpunkt (10.00 Uhr am letzten Tag der jeweiligen Periode) und lassen sich nur schwer im Zusammenhang mit der Serumtheophyllinkonzentration interpretieren.

Es zeigt sich aber, daß es bei einer Dosisreduktion im Mittel zu einer Verschlechterung der Lungenfunktionsparameter kommt. Die Indikation zur Durchführung von Serumkonzentrationsbestimmungen wurden von OELLERICH und

SYBRECHT (110) ausgearbeitet. Als therapeutisch wirksame Serumspiegel werden Serumspiegel zwischen 8 und 20 mg/l angesehen.

Die von uns vorgelegten Ergebnisse zeigen auf, daß klinisch meßbare funktionelle Verbesserungen bereits ab 5 mg/l nachweisbar sind. Es sollten jedoch höhere Serumspiegel zwischen 7 und 13 mg/l im Mittel angestrebt werden. Die von vielen Autoren geforderten sogenannten "therapeutischen Spiegel" von über 10 mg/l müssen also nicht unbedingt erreicht werden. Der therapeutische Effekt unterliegt vielmehr dem individuellen Tonus der Bronchialmuskulatur. Das Ausmaß der Bronchodilatation ist sicher dosisabhängig, es ist jedoch individuell nicht von einem besonders hohen Blutspiegel abhängig. Dieses wird besonders deutlich bei einem Patienten (Patient 1), bei dem in den drei Perioden Maximalspiegel von nur 3,7 bis 6,5 mg/l erreicht werden (s. Tabelle 8,13,18 und 23). Die PEF-Werte steigen trotzdem deutlich zwischen 40 und 100 l/min an.

Es kann eingewendet werden, daß die Bioverfügbarkeit der oral verabreichten Theophyllinzubereitung bei den untersuchten Patienten nicht ausreichend war, um höhere Serumspiegel zu erreichen. Nach den neuesten Erkenntnissen (WEMHÖNER, 173; MÖLLER, 98) verfügt das in dieser Studie verwendete Medikament jedoch über eine relativ hohe Bioverfügbarkeit. Im zweiten Untersuchungsabschnitt wurde deutlich, daß eine insgesamt höhere Tagesdosis zwar zu hohen bis sehr hohen Serumspiegeln (max. 23,9 mg/l), aber nicht unbedingt zu einer besseren therapeutischen Effektivität führt. Vom pathogenetischen Mechanismus aus muß man Asthma-Anfälle differenzieren, bei denen Bronchialmuskelspasmus oder Bronchialschleimhautschwellung und Sekretbildung im Vordergrund stehen. Bei der ersten Form müßte Theophyllin eine Wirkung zeigen, bei der letzteren kaum. Es besteht auch die Möglichkeit, daß bei einigen Patienten ein pathogenetischer Mechanismus vorliegt, der durch das Theophyllin nicht oder nur bis zu einem gewissen

Grade blockiert wird.

Zusammenfassend läßt sich anhand des untersuchten Kollektivs feststellen, daß Theophyllinserumspiegel zwischen 7 und 13 mg/l ausreichen, um eine klinisch meßbare Wirkung bei Langzeitbehandlung zu erreichen, obwohl in Einzelfällen auch Serumspiegel von 5 mg/l bereits klinische Effektivität zeigen. Der Nachweis kann sehr einfach durch den Patienten selbst mittels täglicher PEF-Messungen erfolgen.

12.2. Tagesrhythmik des bronchomotorischen Tonus

Erschwert wird die Beurteilung der klinischen Effektivität eines atemwirksamen Medikamentes durch die starken Schwankungen im Verlauf der Beschwerden eines Patienten mit bronchialer Hyperreaktivität. Hier kommt es innerhalb verschiedener, auch kurzer Abstände, zu erheblichen spontanen Besserungen und auch Verschlechterungen. Diese spontanen Änderungen, insbesondere in der Bio-Rhythmik des bronchomotorischen Tonus, müssen bei der Beurteilung einer therapeutischen Maßnahme Berücksichtigung finden. Das nächtliche Beschwerdemaximum vieler Patienten mit bronchialer Hyperreaktivität ist eine dem Kliniker geläufige Beobachtung und wurde schon an anderer Stelle dieser Arbeit besprochen (s.S. 33). Diese Tatsache sollte unbedingt bei der Auswahl des Zeitpunktes der Gabe eines bronchodilatatorisch wirkenden Arzneimittels berücksichtigt werden, was in den bisher vorgelegten Untersuchungen nur angedeutet geschehen ist (MAGNUSSEN, 82). Die individuelle circadiane Rhythmik des bronchomotorischen Tonus kann leicht durch wiederholte Messungen des Peak-Flows festgestellt werden.

Die hier vorgelegten Untersuchungsergebnisse lassen für alle Patienten in der Vorphase einen typisch biphasischen

Verlauf dieser Rhythmik erkennen. Tagesmaxima finden sich um 12.00 und um 24.00 Uhr, während die Minima in der Zeit von 6.00 bis 8.00 Uhr und 18.00 und 20.00 Uhr gefunden werden.

Im ersten Versuch bei der Einnahmezeit um 9.00 und 18.00 Uhr (jeweils 450 mg TÄD) fällt auf, daß die Theophyllin-Serumspiegelkonzentrationen 2 Gipfel aufweisen, jeweils um 12.00 und 24.00 Uhr. Bereits am 2.Tag ist eine gewisse Einpendelung der Serumspiegel mit Werten zwischen 7 und 8,5 mg/l zu erkennen, wobei die Minimalwerte 5 mg/l besonders in den Morgenstunden noch unterschreiten. Die höchsten Serumspiegelkonzentrationen sind also zu dem Zeitpunkt vorhanden, wenn der Patient ohnehin die besten PEF-Werte aufweist. Die maximale expiratorische Atemstromstärke kann zwar auf ein höheres Niveau gehoben werden, die Tagesrhythmik verschiebt sich jedoch im wesentlichen nicht.

Durch die in Praxis und Klinik häufig eingehaltenen Einnahmezeiten um 9.00 und 18.00 Uhr läßt sich also eine wesentliche Verschiebung der Rhythmik des bronchomotorischen Tonus nicht erreichen.

In der ersten Behandlung des zweiten Versuches mit 900 mg TÄD über 14 Tage bei 4maliger täglicher Einnahme von 225 mg (9.00, 12.00, 15.00, 18.00 Uhr) läßt sich zunächst ein Plateau in den Nachmittagsstunden erreichen.

Am 14. Tag kommt es jedoch zu einem Abfall, der sich aber nicht in eine PEF-Verringerung umsetzt. Der PEF kann insgesamt verbessert werden, die morgendlichen und abendlichen Minima werden ausgeglichen.

Bei Einnahme von 1125 mg/d verteilt auf drei Dosen (6.00, 14.00 und 22.00 Uhr) lassen sich maximale Theophyllin-Spiegel von über 13 mg/l messen. Gegen Abend nimmt jedoch die Konzentration ab und erreicht Minimalwerte von 9 mg/l. Die PEF-Charakteristik zeigt jetzt ein Minimum zwischen

12.00 und 15.00 Uhr, insbesondere die Abend- und Morgenstunden-Minima sind jedoch ausgeglichen, so daß hier eine eindeutige Veränderung der PEF-Kurvencharakteristik erfolgt. Die höchsten Serumkonzentrationen werden nach Gabe von 1350 mg/d gesehen, wobei auffällt, daß auch in den Abendstunden die niedrigsten Werte gemessen werden. Die Werte liegen jedoch insgesamt im "oberen therapeutischen Bereich" zwischen 15 und 20 mg/l. Die PEF-Charakteristik kann deutlich moduliert werden, so daß insgesamt höhere und ausgeglichene PEF-Werte über den Tag nachweisbar sind. Diese Einnahmezeiten (6.00, 14.00 und 22.00 Uhr) scheinen für die Beeinflussung der klinischen Symptomatologie, ausgedrückt durch Veränderungen der PEF-Charakteristik, die günstigsten zu sein. Durch die veränderte zeitliche Einteilung im dritten Versuch (6.00 und 22.00 Uhr) läßt sich erkennen, daß die Kurvencharakteristik deutlich verbessert wird, insbesondere die morgendlichen Minima werden gut ausgeglichen, womit die Ergebnisse von BARNES et al. (11) unterstützt werden können. Abends ist zwar ein Abfall des PEF zu erkennen, jedoch entsprechen unter Therapie die Minima den Maxima ohne Therapie.

Wie aus allen drei Versuchsanordnungen hervorgeht, reichen 900 bis 1125 mg TÄD pro Tag aus, um wirksame (klinisch effektive) Serumspiegel zu erreichen und auch eine klinische Effektivität über längere Zeit nachzuweisen. Dabei läßt sich eine mg-Dosis pro kg-Körpergewicht von 13,8 - 17,2 mg/kg KG TÄD errechnen. Die tägliche Gabe von nur 450 mg TÄD (2x1 Tablette) führt zu keinem nachweisbaren therapeutischen Effekt. Auch eine Steigerung auf 1350 mg TÄD/d zeigte keine weitere entscheidende Besserung. Aufgrund der Veränderungen der Kurvencharakteristik bei Einnahmezeiten um 6.00 und 22.00 Uhr ist anzunehmen, daß diese für die meisten Patienten die ideale Einnahmezeiten darstellen, um funktionell das günstigste Ergebnis zu erreichen. Eine zusätzliche Einnahme um 14.00 Uhr wäre zu überlegen.

Die Meinung von LEUENBERGER et al. (77), daß weder die Variation der PEF-Werte noch die frühmorgendlichen Tiefstwerte durch die TÄD-Medikation beeinflußt werden, kann nach unseren Ergebnissen nicht geteilt werden. Die dort untersuchten 8 Patienten hatten zwar ein Durchschnittsalter von 65 Jahren, unsere Patienten waren im Mittel 48 Jahre alt, aber dennoch ist durch eine individuelle Anpassung der Einnahmezeiten mit besseren therapeutischen Erfolgen zu rechnen.

Die Gabe des Medikamentes sollte also an die circadiane Rhythmik der Bronchialobstruktion des einzelnen Patienten angepaßt werden, was durch kontinuierliche PEF-Messungen vom Patienten selbst leicht herausgearbeitet werden kann. Allgemein sollte der behandelnde Arzt Theophyllin-Retard-Präparate 4 Stunden vor dem Zeitpunkt der niedrigsten PEF-Werte verabreichen. Dadurch läßt sich zumindest bei mittelschweren bis leichten Asthmatikern eine befriedigende Einstellung des Beschwerdebildes erzielen.

12.3. Serumkonzentration von Theophyllin im Steady State

Ein Steady-state der Serumspiegel konnte in diesen Untersuchungen nicht gefunden werden.

Das von AHRENS (2,3) und anderen Autoren beschriebene konstante Theophyllinplateau, das sich mit Erreichen des Fließgleichgewichtes einstellt und das auch nach i.v.-Gabe beschrieben wird (MAGNUSSEN, 82), kann nach unserer Meinung bei peroraler Gabe nicht gesehen werden.

Man müßte eher von einem Pseudo-steady-state sprechen, das durch dosisabhängige Oszillationen in der Kurvencharakteristik gekennzeichnet ist (s. Abb. I). Kurzfristig (ca. über 2 Stunden) sind Plateaus zu erkennen, die jedoch der idealen Vorstellung kontinuierlicher Serumspiegel

nicht entsprechen. Wesentlicher erscheint in diesem Zusammenhang jedoch, daß die Serumkonzentrationen nicht unter den therapeutisch wirksamen Serumspiegel absinken. Aus diesem Grunde ist es auch notwendig, etwaige Serumspiegelkontrollen bei einem Patienten, mindestens zweimal täglich durchzuführen, um Maxima und Minima zu messen. 4 Stunden nach Einnahme der 1. Dosis und kurz vor Einnahme der 2. Dosis sind die besten Abnahmezeiten.

12.4. Indikation von regelmäßigen Theophyllin-Spiegelbestimmungen im Serum

Um auf die Frage einzugehen, ob routinemäßige Theophyllin-serumbestimmungen zur Einstellung einer Dauertherapie sinnvoll sind, ist nach diesen Ergebnissen zu sagen, daß sie vorwiegend in Problemfällen erforderlich sind. Sie sollten Sonderfällen, wie Verdacht auf Überdosierung oder Ausbleiben des Therapieeffektes bei ambulanter Behandlung vorbehalten bleiben. Die von OELLERICH und SYBRECHT (112) empfohlene zweimal tägliche Bestimmung des Serumspiegels zur individuellen Anpassung an eine optimale Dosierung sollte zu bestimmten Zeiten erfolgen. Die besten Abnahmezeiten sind, bei Verwendung des Retard-Präparates, ca. 4 Stunden nach Einnahme der 1. Dosis und kurz vor Einnahme der 2. Dosis gelegen, da hiermit am ehesten Maxima und Minima erfaßt werden können. Zusätzlich können noch Bestimmungen nützlich sein, die zu den von den Patienten in mehrtägigen PEF-Kontrollen ermittelten Zeiten der Maximal- und Minimalwerte durchgeführt werden. Dadurch ließe sich dann auch die Rhythmik der Einnahmezeiten individuell einstellen. Die in der Literatur geforderten sogenannten "therapeutischen Spiegel" sind nur als Rahmenempfehlung

zu sehen und können nur im Zusammenhang mit der Klinik interpretiert werden. Einfacher ist die Beurteilung der klinischen Effektivität aufgrund der Verbesserung der Bio-Rhythmik des bronchomotorischen Tonus, die leicht durch den Patienten selbst bestimmt werden kann, so daß in den meisten Fällen bei ambulanter Behandlung auf die Serumspiegelbestimmung verzichtet werden kann. Jedoch sind hier subjektive Einflüsse zu beachten.

Eine Überlegung, Theophyllinserumspiegelbestimmungen, wie etwa Digoxinbestimmungen, routinemäßig in der Klinik durchführen zu wollen ist nach diesen Ergebnissen nicht zu teilen, da die Aussagekraft einer einzigen Bestimmung keine ausreichende Auskunft über tatsächlich erreichte Maximal- und Minimalserumspiegel gibt. Serumspiegelbestimmungen sind vor allem bei intravenöser Theophyllintherapie durchzuführen (STAIB, 148), da hier die Gefahr einer Überdosierung besonders groß ist. Bei peroraler Applikation müßten mindestens zwei tägliche Kontrollen erfolgen, um Maxima und Minima zu messen. Wichtiger erscheint bei oralem Theophyllin weniger die Gefahr der Überdosierung als das Absinken der Serumkonzentrationen unter einen therapeutisch wirksamen Spiegel. Auf jeden Fall ist zu berücksichtigen, daß auch Retard-Präparate Schwankungen der Serumkonzentration zeigen.

12.5. Beobachtete Nebenwirkungen in Relation zur Dosis und Theophyllinserumkonzentration

Mit Nebenwirkungen ist nach den Beobachtungen dieser Untersuchung auch bei Serumspiegeln unter 8 mg/l zu rechnen. Die von JENNE et al. (58) angegebene Grenze von 15 mg/l ist danach wohl etwas zu hoch angesetzt. Die Nebenwirkungen zwangen die Patienten jedoch nicht zur Aufgabe der

Tabletteneinnahme, da sie schon nach kurzer Zeit wieder verschwanden. Das von vielen Patienten beschriebene Symptom Völlegefühl im Magen bzw. Oberbauchschmerz oder Blähungen ist wohl die häufigste Nebenwirkung und tritt ca. 1 - 1 1/2 Stunden nach Tabletteneinnahme auf.

Ein- und Durchschlafstörungen sind abhängig von der Höhe der Abenddosis und vom Zeitpunkt der Einnahme. Diese Nebenwirkung ist somit ein für den Patienten entscheidendes Kriterium, abzuwägen, ob sich unter diesen Umständen die Besserung der morgendlichen Atembeschwerden lohnt.

Mit Nausea und Schwindel ist in höheren Dosierungen ebenfalls zu rechnen. Inwieweit ein Eingriff in die Kreislaufregulation dafür verantwortlich ist, konnte in dieser Untersuchung nicht beantwortet werden. Es wurden regelmäßig Blutdruck- und Pulskontrollen durchgeführt, und es waren bei einigen Patienten eine leichte Tendenz zur Blutdrucksenkung und Herzfrequenzsteigerung bei höherer Dosierung zu finden. Die Hypotension läßt sich mit der depressorischen Wirkung des Lösungsmittels Äthylendiamin erklären (SCHMID, 139), die den Theophyllineffekt auf den Blutdruck noch verstärkt. Der chronotrope Effekt ist in der Literatur häufig beschrieben worden (HEMPELMANN, 48).

Die bei einer Patientin beobachteten Retrosternalschmerzen konnten durch ein EKG nicht objektiviert werden.

Ein generalisierter Pruritus zeigte sich bei einem Patienten bei einer Tagesdosis von 1125 mg.

Somit kann ein Großteil der in der Literatur beschriebenen unerwünschten Wirkungen (s. Kap. 5.3.) bestätigt werden.

12.6. Unterschiede zwischen Nichtrauchern und Rauchern

Bestätigt werden konnte auch, daß die Rauchgewohnheiten einen starken Einfluß auf die Pharmakokinetik des Theophyllins haben. Die Raucher zeigten deutlich niedrigere Wirkstoffspiegel und der Konzentrationsanstieg war langsamer. Der Konzentrationsabfall erscheint jedoch bei den hier untersuchten Rauchern erheblich flacher. In der Literatur wurde bisher immer nur von einer beschleunigten Elimination des Theophyllins gesprochen (vgl. Kap. 6.5.5). Danach benötigten Raucher eine höhere Dosis Theophyllin. Dieses kann bestätigt werden, denn die PEF-Werte lagen bei den Rauchern nur in höherer Dosierung über den Werten ohne Medikation.

Wie ist der ausgesprochen flache Verlauf der Konzentrationskurve besonders in der II. und III. Periode des ersten Untersuchungsabschnittes zu erklären? Die Raucher waren mit einem Durchschnittsgewicht von 64 kg nicht übergewichtig, so daß man eine durch Adipositas bedingte Verlängerung der Halbwertszeit nicht annehmen kann (GAL, 42). Auch das Alter war mit durchschnittlich 46 Jahren nicht hoch. Denn wie in Kap. 6.5.5. erwähnt, vermutet JUSKO et al. (65) eine Abnahme der Ansprechbarkeit metabolisierender Enzyme auf Stimuli wie Zigarettenrauchen mit zunehmendem Alter.

OELLERICH et al. (112) fanden in einer neueren Untersuchung bei 5 Patienten mit einem täglichen Zigarettenkonsum von 25-80 Zigaretten einen signifikanten Abfall der Theophyllinclearance nach einem Rauchstop von 28 Tagen. Demgegenüber berichten PIAFSKY et al. (123), daß bei Rauchern mit einem täglichen Zigarettenkonsum unter 10 ein Rauchstop von 3 Wochen die Theophyllinclearance nicht beeinflusst. Da der Zigarettenkonsum der hier untersuchten Raucher mit 8-12 Zigaretten/d auch nicht gerade übermäßig

war, ist eine genaue Wertung des diskutierten "Plateau-phänomens" nicht durchführbar. Die siebenfache Variation der Halbwertszeiten von Individuum zu Individuum (ELLIS, 34) spielt auch hier sicher eine Rolle.

Bemerkenswert ist dagegen der gut therapeutische Effekt hoher Theophyllindosen bei den Rauchern. Die Tagesrhythmik, die bei einer Dosierung von nur 450 mg/d fast die gleiche Form wie ohne Dosierung annimmt, fällt bei einer Dosierung von 1125 mg/d durch PEF-Peaks auf, die um ca. 100 l/min höher liegen.

12.7. Abschlußdiskussion

Theophyllinserumspiegel von mindestens 7 bis 13 mg/l sollten erreicht werden, um eine klinisch meßbare Wirkung bei Langzeitbehandlung zu erzielen, obwohl auch Serumspiegel von 5 mg/l bereits eine klinische Effektivität zeigen. Der circadiane Rhythmus des bronchomotorischen Tonus kann am besten durch tägliche Gaben um 6.00 und um 22.00 Uhr beeinflußt werden, wobei es neben der Gesamtverbesserung des Peak-Flow zu einer Nivellierung der Kurvencharakteristik kommt.

Die Festlegung der Einnahmezeiten sollten individuell aufgrund der Eigencharakteristik des Bio-Rhythmus der maximalen expiratorischen Atemstromstärke (PEF) erfolgen. Nach 14-tägiger Dauermedikation mit TÄD werden Schwankungen der Serumkonzentrationen beobachtet, die durch zusätzliche Einnahme von geringen Dosen ausgeglichen werden können. Eine generelle Handhabung der Dosierung nach den Serumspiegeln, wie sie von vielen Autoren propagiert wird, ist nach unseren Erkenntnissen nicht notwendig. Die klinische Effektivität kann einfacher durch den Patienten selbst mittels täglicher PEF-Messungen nachgewiesen werden. Theo-

phyllinserumspiegelbestimmungen bei oraler Applikation bleiben Sonderfällen, wie Verdacht auf Überdosierung, Ausbleiben des Therapieerfolges, Änderung der Rauchgewohnheiten oder Erkrankungen, die die Theophyllinclearance beeinflussen können, vorbehalten. Ihre Indikation bei Infusionstherapie oder längerfristiger i.v.-Behandlung ist unumstritten. (STAIB, 148)

Bei Retard-Präparaten sind die besten Abnahmezeiten ca. 4 Stunden nach Einnahme der 1. Dosis und kurz vor Einnahme der 2. Dosis gelegen, da hiermit am ehesten Maxima und Minima erfaßt werden können. Sehr wichtig ist, daß bei der Interpretation der Theophyllinserumspiegel der Zeitpunkt der Applikation und die Blutentnahmezeit bekannt sind. Nur unter Berücksichtigung der beschriebenen Kinetik läßt sich eine Aussage über den therapeutischen Spiegel machen. Wahllose Blutentnahmen, wie sie in der Klinik häufig beobachtet werden, sind zu vermeiden.

Unter Berücksichtigung der in dieser Untersuchung ausgearbeiteten Daten stellt sich heraus, daß orales Theophyllin-Äthylendiamin als schwacher Bronchodilatator die Basistherapie des chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen ergänzt und zusätzlich eine Einsparung anderer Symptomatika ermöglicht.

13. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über die therapeutische Anwendung des Theophyllins bei chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen. Die bisherigen Erkenntnisse wurden aus der Literatur zusammengetragen und mit eigenen Ergebnissen verglichen.

Bei insgesamt 15 Patienten mit reversiblen obstruktiven Ventilationsstörungen wurden Untersuchungen zur klinischen Wirksamkeit von Theophyllin-Äthylendiamin (TÄD) in Retardform (Diffusionsmembran) vorgenommen.

Dabei wurden Titrationen in einem Dosisbereich von 450 bis 1350 mg TÄD/d durchgeführt und die Einnahmezeiten variiert. Gleichzeitig wurden kurzfristig und in 14-tägigen Abständen Tagesprofile von Theophyllin mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) im Serum bestimmt. Die klinische Effektivität wurde durch tägliche Peak-Flow-Messungen (PEF) sowie Aufzeichnungen über den Bronchodilatatorverbrauch (BD) und Symptome-Score (SC) belegt.

Es müssen mindestens Serum-Theophyllinspiegel zwischen 7 und 13 mg/l erreicht werden, um eine klinisch meßbare Wirkung bei Langzeitbehandlung zu erreichen. Der circadiane Rhythmus des bronchomotorischen Tonus wird am besten durch tägliche Gaben um 6.00 und um 22.00 Uhr beeinflusst, wobei es neben der Gesamtverbesserung des PEF zu einer Nivellierung der Kurvencharakteristik von PEF kommt. Die Festlegung der Einnahmezeiten erfolgt am besten individuell aufgrund der Eigencharakteristik des PEF für jeden Patienten. Ein Plateau der Serum-Theophyllinspiegel wird nicht gefunden, jedoch scheint dies auch nicht von entscheidender Bedeutung, wesentlich ist die Erreichung wirksamer Serumspiegel. Es muß allerdings beachtet werden, daß auch Retard-Präparate Tageszeit-abhängige Schwankungen der Theophyllinserumkonzentrationen zeigen. In der ambulanten Therapie sollten Serumspiegelbestimmungen nach strenger Indikationsstellung und unter Berücksichtigung der Kinetik durchgeführt werden. Bei Retard-Präparaten sind die besten Blutentnahmezeiten ca. 4 Stunden nach Einnahme der 1. Dosis (Maximum) und kurz vor Einnahme der 2. Dosis (Minimum).

14. TABELLEN

Tablle 1: Die Patienten

Nr.	Geschlecht m - w	Alter Jahre	Gewicht kg	Raucher R	Asthma seit	bronchiale Extr.-Intr..
1	m	45	61		1958	Intr.
2	m	39	78	R	1979	Intr.
3	w	36	72		1956	Extr.
4	m	36	67	R	1953	Intr.
5	m	37	98		1949	Extr.
6	w	34	90		1976	Intr.
7	w	56	63	R	1976	Intr.
8	m	67	57		1967	Intr.
9	m	64	65		1933	Extr.
10	w	47	63	R	1979	Intr.
11	w	32	62		1975	Intr.
12	w	48	63	R	1979	Intr.
13	w	69	61		1950	Intr.
14	m	52	85		1972	Intr.
15	m	61	66		1962	Intr.

8m/7w $\bar{x} = 48$ $\bar{x} = 70$

S = 13 S = 12

* Extr.=Extrinsic
Intr.=Intrinsic

$\bar{x}$ = Mittelwert

S = Standardabweichung

Tabelle 2: 1. Untersuchungsabschnitt (11.1.1.)

PDF-Tagesprofil (1/min) während der 4-tägigen Vorphase ohne TÄD-Medikation

TAGE	1					2					3					4				
	8	12	16	20	24	8	12	16	20	24	8	12	16	20	24	8	12	16	20	24
UHRZEIT																				
PAT.																				
1	520	560	520	500	520	330	520	500	470	500	450	500	470	450	470	440	520	500	470	490
2	450	470	450	430	450	430	460	430	410	450	470	490	450	430	450	420	470	430	430	450
3	410	460	450	450	460	430	470	450	410	450	450	460	430	400	430	380	460	400	390	430
4	410	490	470	490	470	410	430	410	400	470	410	490	470	430	450	400	450	430	410	430
5	490	500	470	490	490	490	510	470	470	490	450	490	470	470	490	450	480	450	450	470
6	410	360	310	310	380	400	380	310	310	380	360	380	360	380	380	360	380	330	310	360
7	180	160	160	180	180	140	180	160	140	140	180	220	180	160	200	140	200	160	180	200
8	290	240	250	250	290	250	240	250	250	250	250	270	250	290	250	290	310	260	290	310
9	290	310	290	270	270	310	310	290	270	310	270	290	250	290	290	220	260	240	240	260
10	380	400	360	340	360	380	390	350	330	350	340	390	350	330	350	290	340	320	310	340
11	250	360	310	250	270	180	310	270	240	250	270	360	330	360	360	290	360	330	290	330
12	330	360	340	330	340	330	340	340	330	330	330	340	320	330	330	330	350	310	310	350
13	200	220	160	160	200	160	180	160	180	160	140	180	160	160	160	140	160	150	140	160

Mittel-																														
werte x	355	376	349	342	360	326	363	338	324	348	336	374	345	345	354	319	365	332	325	352	319	365	332	325	352	319	365	332	325	352
Stand.-																														
abw. s	108	120	118	119	113	113	115	111	105	122	109	110	110	100	105	104	111	109	102	102	104	111	109	102	102	104	111	109	102	102

Tabelle 1a: Mittelwerte der ersten 4 Patienten (s. Abbildung 1)

$\bar{x}$	448	495	472	468	475	400	470	448	422	468	445	485	455	428	450	410	475	440	425	450	410	475	440	425	450	410	475	440	425	450
s	52	45	33	33	31	48	37	39	32	24	25	17	19	21	16	26	31	42	34	28	26	31	42	34	28	26	31	42	34	28

Tabelle 3: 1. Untersuchungsabschnitt (11.1.1.)

Bronchodilatatorverbrauch im 4-tägigen Beobachtungszeit-
raum ohne TÄD-Medikation (HUB SPRAY)

TAG	1		2		3		4	
PATIENT	TAG	NACHT	TAG	NACHT	TAG	NACHT	TAG	NACHT
1	10	1	11	1	13	2	13	2
2	3	0	2	0	3	0	3	0
3	2	0	5	0	4	0	5	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0
5	1	0	1	0	2	0	2	0
6	1	0	1	0	1	0	1	1
7	8	2	11	3	8	3	6	3
8	2	3	3	3	6	10	4	6
9	0	0	0	0	0	0	0	0
10	2	1	1	2	2	2	1	3
11	1	0	2	0	4	1	5	1
12	4	0	4	0	4	0	4	0
13	1	0	1	0	1	0	2	0
$\bar{x}_{13}$	2,7	0,5	3,2	0,7	3,7	1,4	3,5	1,2
$\bar{x}_4$	4,0		4,8		5,5		5,8	

Mittelwerte von 4 Patienten, die am 72-Stundenprofil teil-
nahmen

Tabelle 4: 1. Untersuchungsabschnitt (11.1.1.)

Symptome Score (Grad 0 - 3) während der 4-tägigen Vorpha-
se ohne TÄD-Medikation

TAG	1		2		3		4	
PATIENT	TAG	NACHT	TAG	NACHT	TAG	NACHT	TAG	NACHT
1	2	1	2	1	1	0	1	1
2	2	1	3	2	3	2	3	2
3	1	0	1	0	1	0	2	0
4	1	1	2	1	1	1	2	1
5	1	0	1	0	2	0	2	0
6	1	0	2	0	3	0	2	0
7	2	1	3	2	2	2	1	2
8	1	1	1	2	1	2	1	1
9	3	3	3	3	3	3	1	1
10	2	1	2	1	2	1	2	1
11	1	1	2	1	2	2	2	1
12	0	0	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	1	0	3	0
$\bar{x}_{13}$	1,3	0,8	1,7	1,0	1,7	0,9	1,7	0,8
$\bar{x}_4$	1,5	0,8	2	1	1,5	0,8	2	1

Mittelwerte von 4 Patienten, die am 72-Stundenprofil teil-
nahmen

Tabelle 5: 1. Untersuchungsabschnitt (11.1.2.)

Theophyllinserumspiegel (mg/l) von 4 Patienten über 72 Stunden

Die ersten drei Behandlungstage unter der Medikation

2 x 450 mg TÄD

Einnahmezeiten 9.00 und 18.00 Uhr

PATIENT	1	2	3	4	$\bar{x}$	s
TAG 1/ZEIT						
8	1,3	1,2	1,5	1,6	1,4	0,2
10	3,6	7,0	6,2	6,2	5,8	1,5
12	6,5	7,5	7,5	7,6	7,3	0,5
14	6,2	5,2	9,1	9,6	7,5	2,2
16	4,3	4,4	9,8	6,6	6,2	2,6
18	3,3	2,5	9,2	7,1	5,5	3,2
20	6,4	9,2	10,6	7,7	8,5	1,8
22	7,0	7,0	12,1	7,7	8,4	2,4
0	6,0	5,2	13,1	8,7	8,2	3,6
TAG 2/ZEIT						
2	4,8	3,8	16,3	7,2	8,0	5,7
4	3,1	3,1	12,6	6,6	6,4	4,5
6	2,4	2,4	9,6	5,7	5,4	3,4
8	1,9	1,8	8,3	4,3	4,1	3,0
10	3,0	3,6	7,2	5,7	4,9	1,9
12	4,2	5,0	8,5	8,3	6,5	2,2
14	4,6	4,0	9,3	8,7	6,6	2,7
16	3,9	3,8	10,9	6,0	6,2	3,3
18	3,0	3,6	11,8	5,9	6,1	4,0
20	7,0	9,2	---	6,5	7,6	1,4
22	5,3	6,7	13,1	5,9	7,8	3,6
0	3,9	5,3	9,3	8,2	6,7	2,5
TAG 3/ZEIT						
2	3,2	3,6	9,2	7,5	5,9	2,9
4	2,5	2,0	8,8	6,2	4,9	3,2
6	2,0	1,4	7,7	4,9	4,0	2,9
8	1,9	0,7	7,1	5,2	3,7	2,9
10	4,2	1,3	8,1	5,3	4,7	2,8
12	4,1	4,6	10,4	5,2	6,1	2,9
14	3,4	4,3	11,3	8,1	6,8	3,6
16	3,5	3,3	11,5	6,2	6,1	3,8
18	2,9	2,3	9,4	5,9	5,1	3,2
20	4,9	6,2	11,1	5,1	6,8	2,9
22	4,7	5,6	10,9	7,3	7,1	2,7
0	2,6	3,6	10,8	8,1	6,3	3,8
2	2,0	2,8	8,2	6,6	4,9	3,0
4	1,6	1,7	7,4	5,4	4,0	2,9
6	1,8	1,2	8,1	3,7	3,7	3,1
8	4,5	0,7	7,7	3,1	4,0	2,9

Tabelle 6: 1. Untersuchungsabschnitt (11.1.2.)

PEF-Werte (l/min) von 4 Patienten über 72 Stunden
 Die ersten drei Behandlungstage unter der Medikation
 2 x 450 mg TÄD
 Einnahmezeiten 9.00 und 18.00 Uhr

PATIENT	1	2	3	4	$\bar{x}$	s
TAG 1/ZEIT						
8	410	450	410	470	435	30
10	450	470	450	490	465	19
12	500	490	470	470	482	15
14	540	470	430	470	478	46
16	570	470	430	450	480	62
18	500	490	410	430	458	44
20	560	500	410	470	485	62
22	460	490	470	470	472	13
0	450	470	470	450	460	12
TAG 2/ZEIT						
2	450	470	470	430	455	19
4	450	450	400	470	442	30
6	450	470	410	410	435	30
8	520	500	400	470	472	52
10	460	490	430	490	468	29
12	500	500	410	450	465	44
14	520	490	430	490	482	38
16	460	500	470	490	480	18
18	520	490	470	490	492	21
20	560	500	470	490	505	39
22	460	520	410	470	465	45
0	500	500	470	450	480	24
TAG 3/ZEIT						
2	520	500	410	430	465	53
4	460	490	400	450	450	37
6	460	490	410	450	452	33
8	500	470	410	450	458	38
10	520	470	430	500	480	39
12	500	490	450	500	485	24
14	500	490	430	500	480	34
16	410	490	430	500	458	44
18	500	490	470	500	490	14
20	560	470	500	490	505	39
22	490	470	430	490	470	28
0	430	450	490	470	460	26
2	380	470	430	450	432	39
4	360	450	400	450	415	44
6	360	490	400	450	425	57
8	500	520	430	450	475	42

Tabelle 7: 1. Untersuchungsabschnitt (11.1.2.)

Bronchodilatatorverbrauch (BD in Hub) und Symptome Score (SC in Grad) von 4 Patienten über 72 Stunden

Die ersten drei Behandlungstage unter der Medikation

2 x 450 mg TÄD /d

Einnahmezeiten 9.00 und 18.00 Uhr

Pat.	Uhrzeit	Tag 1		Tag 2		Tag 3	
		8-20	20-8	8-20	20-8	8-20	20-8 Uhr
1	BD	5	4	4	9	7	12
	SC	1	1	1	2	2	3
2	BD	3	1	3	0	3	0
	SC	3	2	2	2	2	1
3	BD	3	1	1	1	3	0
	SC	1	1	1	0	1	0
4	BD	0	0	0	0	0	0
	SC	2	2	0	1	0	0

Anm.: Symptome Score (SC)

Grad 0 = keine Beschwerden

Grad 1 = leichte Beschwerden

Grad 2 = mäßig starke Beschwerden (Husten und Luftnot)

Grad 3 = starke Beschwerden

Tabelle 8: 1. Untersuchungsabschnitt (11.1.4.)

Dosistitration mit TÄD

Theophyllinserumspiegel (mg/l) am ersten Behandlungstag

TÄD-Tagesdosis 900 mg

Einnahmezeiten 9.00 und 18.00 Uhr

ZEIT	8	10	12	14	16	18	20
PATIENT							
1	1,3	3,6	6,5	6,2	4,3	3,3	6,4
2	1,2	7,0	7,4	5,2	4,4	2,5	9,2
3	1,5	6,2	7,5	9,1	9,8	9,2	10,6
4	1,6	6,2	7,6	9,6	6,6	7,1	7,7
5	2,3	4,2	5,2	5,4	5,3	4,6	6,9
6	0,0	1,7	6,2	7,1	6,3	5,0	9,6
7	0,0	4,0	7,8	9,0	6,7	4,2	8,6
8	6,9	7,2	7,0	11,1	10,3	11,0	11,8
9	0,0	0,4	4,0	5,7	6,7	6,4	10,0
10	0,0	2,8	4,0	4,8	5,4	5,7	6,9
11	0,0	3,9	6,2	11,0	7,3	6,1	9,7
12	0,9	5,0	6,8	7,5	5,5	4,3	8,0
13	0,0	2,7	6,1	10,4	9,7	7,9	10,8
$\bar{x}$	1,2	4,2	6,3	7,9	6,8	5,9	8,9
s	1,9	2,0	1,3	2,3	2,0	2,4	1,7

Tabelle 9: 1. Untersuchungsabschnitt (11.1.4.)

PEF-Werte (l/min) am ersten Behandlungstag

TÄD-Tagesdosis 900 mg

Einnahmezeiten 9.00 und 18.00 Uhr

ZEIT	8	10	12	14	16	18	20
PATIENT							
1	410	450	500	540	570	500	560
2	450	470	490	470	470	490	500
3	410	450	470	430	430	410	410
4	470	490	470	470	450	430	470
5	500	540	560	540	500	520	520
6	410	450	400	450	430	450	430
7	140	220	220	240	250	200	240
8	240	250	340	340	330	310	330
9	290	290	310	310	270	270	360
10	310	380	400	400	380	380	360
11	270	290	340	290	380	380	380
12	330	290	360	380	430	290	450
13	180	160	120	180	180	140	200
$\bar{x}$	339	364	383	388	390	367	401
s	113	120	122	111	108	118	105

Tabelle 10: 1. Untersuchungsabschnitt (11.1.4.)

PEF-Werte (l/min) während der ersten 14 Tage Therapie mit
900 mg TÄD/d (1. Periode)

Messungen morgens um 8.00 Uhr und abends um 18.00 Uhr

PAT.		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	x
TAG															
1	m	430	450	400	470	500	380	140	240	250	400	220	330	180	338
	a	560	470	470	430	490	340	180	180	330	490	290	330	140	362
2	m	410	430	410	470	560	410	140	240	290	310	250	290	240	342
	a	560	470	500	490	500	380	180	290	330	330	310	400	160	377
3	m	520	470	430	450	500	380	200	270	290	380	270	250	200	355
	a	560	500	450	500	470	380	200	270	330	400	310	330	160	374
4	m	470	500	410	500	540	410	200	250	290	330	330	240	140	355
	a	560	490	400	510	500	360	200	270	310	410	310	290	180	368
5	m	500	490	400	500	520	430	180	250	290	310	270	330	220	361
	a	560	470	410	540	450	340	240	250	290	380	340	400	200	375
6	m	430	490	410	510	490	340	200	240	290	330	240	290	180	342
	a	560	360	450	520	500	340	240	240	290	360	290	410	160	345
7	m	500	400	400	500	500	360	160	200	290	400	220	380	220	348
	a	560	470	500	550	500	380	180	240	270	330	240	470	200	376
8	m	470	450	450	490	470	340	160	180	270	340	200	410	200	341
	a	590	430	470	510	430	310	200	240	270	410	270	400	160	361
9	m	520	400	450	480	500	270	200	160	290	400	180	500	180	348
	a	560	380	410	510	490	310	250	220	290	380	240	380	180	354
10	m	490	450	410	490	490	290	240	160	310	330	220	290	160	333
	a	570	490	410	530	500	330	270	200	290	360	360	330	160	369
11	m	430	430	400	500	470	330	240	180	290	290	290	330	220	338
	a	570	450	450	550	500	290	240	220	290	380	340	340	180	369
12	m	380	470	410	470	470	380	240	200	270	410	290	430	160	352
	a	560	500	450	500	490	330	250	220	290	360	290	330	200	367
13	m	520	490	410	500	490	410	250	200	290	340	330	520	200	381
	a	560	490	450	530	490	360	270	270	310	380	380	430	140	389
14	m	450	500	450	450	470	410	240	160	290	310	330	430	160	358
	a	560	490	490	450	470	330	250	180	250	330	360	410	200	367

Tabelle 11: 1. Untersuchungsabschnitt (11.1.4.)

Bronchodilatatorverbrauch (HUB) während der ersten 14 Tage
Therapie mit 900 mg TÄD/d (1. Periode)
Verbrauch am Tage (8.00 - 20.00 Uhr)
und in der Nacht (20.00 - 8.00 Uhr)

PAT.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	$\bar{x}$
TAG														
1 T	10	3	3	0	1	1	5	2	0	2	0	0	1	2,15
N	0	0	1	0	0	1	2	1	0	1	0	0	0	0,46
2 T	5	4	1	0	1	2	4	2	0	2	0	0	1	1,69
N	2	0	1	0	0	0	2	2	0	1	1	0	0	0,69
3 T	10	8	3	0	1	2	4	2	0	2	2	0	2	2,76
N	3	0	0	0	0	2	3	2	0	2	3	0	0	1,15
4 T	15	7	2	0	1	2	4	3	0	2	4	2	1	3,30
N	8	0	0	0	0	1	1	4	0	2	5	0	0	1,61
5 T	14	8	2	0	1	2	5	4	0	3	0	4	1	3,38
N	4	6	0	0	0	2	2	4	0	1	0	0	0	1,46
6 T	10	7	2	0	1	2	8	5	0	2	0	3	1	3,15
N	4	4	0	0	0	2	3	5	0	2	0	0	0	1,53
7 T	10	6	1	0	1	1	4	6	0	1	0	3	2	2,69
N	2	3	0	0	0	2	2	4	0	2	0	0	0	1,15
8 T	8	7	2	0	1	1	5	7	0	1	0	2	2	2,76
N	2	3	0	0	0	0	1	5	0	2	0	0	0	1,00
9 T	8	6	1	0	1	1	4	8	0	2	0	0	2	2,53
N	2	3	1	0	0	1	2	6	0	2	0	0	0	1,30
10 T	7	7	2	0	1	1	4	5	0	4	0	0	2	2,53
N	2	2	0	0	0	1	3	3	0	1	0	0	0	0,92
11 T	10	8	1	0	1	2	5	1	0	3	0	0	2	2,53
N	5	1	1	0	0	2	2	3	0	1	0	0	0	1,15
12 T	10	6	2	0	2	2	5	2	0	3	0	0	2	2,61
N	5	1	0	0	0	1	3	5	0	1	0	0	0	1,23
13 T	9	8	1	0	2	2	4	2	0	2	0	3	2	2,69
N	3	4	0	0	0	1	3	6	0	1	0	0	0	1,38
14 T	8	10	2	0	1	2	6	2	0	2	0	0	1	2,61
N	2	7	0	0	0	2	2	5	0	1	0	0	0	1,46

Tabelle 12: 1. Untersuchungsabschnitt (11.1.4.)

Symptome Score (Grad 0 - 3) während der ersten 14 Tage
Therapie mit 900 mg TÄD/d (1. Periode)

Respiratorische Beschwerden der Patienten am Tage (8.00 - 20.00 Uhr) und in der Nacht (20.00 - 8.00 Uhr)

PAT.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	$\bar{x}$
TAG														
1 T	1	3	1	1	1	2	1	1	0	2	1	0	0	1,07
N	1	2	1	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0,61
2 T	1	3	1	0	2	2	0	1	0	1	1	0	0	0,92
N	0	2	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0,38
3 T	1	3	1	0	1	2	1	1	0	1	1	0	3	1,15
N	1	1	0	0	0	0	2	1	0	0	1	0	0	0,46
4 T	1	3	1	1	1	3	2	1	0	1	1	0	0	1,15
N	2	1	0	0	0	0	1	1	0	0	2	2	0	0,69
5 T	2	3	1	1	1	2	1	1	0	1	1	2	0	1,23
N	1	1	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0,46
6 T	2	3	1	1	2	2	2	1	0	1	2	0	0	1,30
N	0	1	0	0	0	2	1	1	0	0	1	3	0	0,69
7 T	2	3	1	1	1	2	0	1	0	1	1	0	0	1,00
N	0	1	0	0	0	2	1	1	0	0	1	1	0	0,53
8 T	1	3	1	1	1	2	1	2	0	1	2	0	0	1,15
N	1	1	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0,46
9 T	1	3	1	2	1	1	1	2	0	1	2	0	0	1,15
N	0	1	0	1	0	2	1	2	0	0	1	1	0	0,69
10 T	1	3	1	2	1	1	1	0	0	1	2	0	0	1,00
N	0	2	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0,38
11 T	1	3	1	1	1	2	1	1	0	1	2	0	3	1,30
N	1	2	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0,53
12 T	1	3	1	0	2	2	1	1	0	1	1	0	0	1,00
N	0	2	0	0	0	2	1	1	0	0	1	0	0	0,53
13 T	0	3	1	0	2	2	1	1	0	1	1	2	0	1,07
N	1	2	0	0	0	2	1	2	0	0	1	1	0	0,76
14 T	1	3	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	0	0,84
N	1	2	0	0	0	0	1	2	0	0	1	0	0	0,53

Tabelle 13: 1. Untersuchungsabschnitt (11.1.4.)

Theophyllinserumspiegel (mg/l) am 14. Behandlungstag
TÄD-Tagesdosis 900 mg
Einnahmezeiten 9.00 und 18.00 Uhr

ZEIT	8	10	12	14	16	18	20
PATIENT							
1	2,3	5,1	6,5	6,0	5,0	4,4	7,2
2	2,7	5,5	7,6	6,7	5,4	4,6	7,7
3	10,8	10,1	11,9	15,5	14,0	12,5	13,4
4	6,8	9,2	12,0	11,9	10,7	9,0	13,7
5	13,0	16,6	12,4	12,9	11,8	9,7	9,9
6	7,1	3,9	6,5	7,4	8,5	6,6	11,2
7	6,1	6,8	8,3	8,2	7,8	7,3	8,0
8	6,3	9,1	9,2	10,2	11,6	7,1	9,4
9	7,4	8,8	11,2	12,3	9,5	8,6	8,7
10	2,0	4,0	6,9	7,7	7,7	5,8	5,0
11	11,6	18,0	16,9	17,5	13,3	11,7	13,8
12	6,1	11,3	12,8	10,0	10,7	7,3	8,8
13	9,5	9,2	13,2	11,7	10,4	8,6	13,2
$\bar{x}$	7,0	9,0	10,4	10,6	9,7	7,9	10,0
s	3,5	4,4	3,2	3,5	2,8	2,4	2,8

Tabelle 14: 1. Untersuchungsabschnitt (11.1.4.)

PEF-Werte (l/min) am 14. Behandlungstag
TÄD-Tagesdosis 900 mg
Einnahmezeiten 9.00 und 18.00 Uhr

ZEIT	8	10	12	14	16	18	20
PATIENT							
1	500	560	560	630	520	540	560
2	450	490	500	470	500	540	520
3	450	450	470	450	470	450	490
4	450	490	490	490	450	450	450
5	450	500	500	470	470	470	490
6	310	330	310	410	270	340	380
7	240	240	290	220	240	250	290
8	220	220	270	240	250	180	200
9	270	310	310	290	270	250	310
10	310	360	410	310	340	330	340
11	290	310	380	340	290	330	310
12	410	410	410	490	570	410	520
13	160	180	200	180	220	200	180
$\bar{x}$	347	373	392	384	374	365	388
s	110	120	109	132	125	122	126

28 m	380	470	410	510	470	290	240	220	270	330	360	290	220	343
a	450	540	450	540	500	380	240	250	290	340	330	380	180	374

Tabelle 16: 1. Untersuchungsabschnitt (11.1.5.)

Bronchodilatatorverbrauch (Hub) vom 15. - 28. Tage (2. Periode)

TÄD-Tagesdosis 675 mg

Verbrauch am Tage (8.00 - 20.00 Uhr) und
in der Nacht (20.00 - 8.00 Uhr)

PAT.		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	$\bar{x}$
TAG															
15	T	11	9	2	0	1	1	6	4	0	4	0	0	1	3,00
	N	11	5	0	0	0	1	4	8	0	1	0	0	0	2,30
16	T	21	7	2	0	1	0	8	6	0	3	1	0	1	3,84
	N	4	2	0	0	0	1	4	8	0	2	0	0	0	1,61
17	T	5	8	3	0	1	0	6	7	0	3	0	0	1	2,61
	N	2	4	0	0	0	1	2	8	0	2	0	0	0	1,46
18	T	8	4	2	0	1	2	5	8	0	3	1	3	1	2,92
	N	4	2	0	0	0	0	2	8	0	1	0	0	0	1,30
19	T	9	5	1	0	1	2	6	8	0	3	1	2	1	3,00
	N	3	1	0	0	0	0	3	9	0	2	0	0	0	1,38
20	T	9	9	2	0	1	0	8	6	0	3	0	4	1	3,30
	N	4	4	0	0	0	0	3	7	0	2	0	0	0	1,53
21	T	8	7	3	0	1	2	8	5	0	3	0	2	1	3,07
	N	4	2	0	0	0	1	3	7	0	2	0	0	0	1,46
22	T	8	6	3	0	1	0	8	4	0	3	1	3	1	2,92
	N	3	1	0	0	0	0	4	6	0	2	0	0	0	1,23
23	T	8	7	3	0	2	1	8	5	0	3	0	2	1	3,07
	N	3	2	0	0	0	1	3	5	0	2	0	0	0	1,23
24	T	10	9	2	0	1	2	8	4	0	2	1	3	1	3,03
	N	3	3	0	0	0	2	3	5	0	2	0	0	0	1,38
25	T	15	10	3	0	1	2	9	3	0	4	0	2	1	1,84
	N	5	4	0	0	0	2	4	3	0	1	0	0	0	1,46
26	T	12	11	2	0	2	0	10	4	0	2	0	3	1	3,61
	N	2	7	0	0	0	0	4	2	0	2	0	0	0	1,30
27	T	12	9	2	0	1	1	10	3	0	1	0	2	1	3,23
	N	5	5	0	0	0	0	3	2	0	2	0	0	0	1,30
28	T	10	7	2	0	1	2	7	5	0	1	0	3	1	3,00
	N	5	3	0	0	0	0	2	3	0	2	0	0	0	1,15

Tabelle 17: 1. Untersuchungsabschnitt (11.1.5.)

Symptome Score (Grad 0 - 3) vom 15. - 28. Tage (2. Periode)

TÄD-Tagesdosis 675 mg

Respiratorische Beschwerden am Tage (8.00 - 20.00 Uhr)
und in der Nacht (20.00 - 8.00 Uhr)

PAT.		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	$\bar{x}$
TAG															
15	T	1	3	1	0	1	0	1	2	0	1	0	0	0	0,76
	N	2	2	0	0	0	0	2	2	0	1	1	0	0	0,76
16	T	1	3	1	0	1	1	2	2	0	1	0	0	0	0,92
	N	2	2	0	0	0	1	2	2	0	1	0	0	0	0,76
17	T	2	3	1	1	1	0	1	2	0	1	0	0	0	0,92
	N	1	1	0	0	0	0	1	2	0	1	1	0	0	0,53
18	T	1	3	1	1	1	0	1	2	0	1	0	0	0	0,84
	N	1	1	0	0	0	0	1	2	0	1	1	0	0	0,53
19	T	1	3	1	1	1	1	1	2	0	1	0	0	0	0,92
	N	1	1	0	0	0	2	2	2	0	1	0	1	0	0,76
20	T	0	3	2	1	1	2	2	1	0	1	0	3	0	1,23
	N	1	1	0	0	0	2	1	1	0	1	0	0	0	0,53
21	T	1	3	1	1	1	1	2	1	0	2	0	3	0	1,23
	N	0	1	0	0	0	1	1	2	0	1	1	0	0	0,53
22	T	2	3	1	2	2	2	2	1	0	2	0	0	0	1,30
	N	1	1	0	0	0	1	2	1	0	1	1	0	0	0,61
23	T	1	3	1	1	1	0	2	1	0	1	0	2	0	1,00
	N	1	1	0	0	0	0	2	2	0	1	0	3	0	0,69
24	T	2	3	1	1	1	0	2	1	0	2	0	2	0	1,15
	N	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0,40
25	T	2	3	1	1	2	0	2	1	0	2	0	2	0	1,23
	N	2	2	0	0	0	0	2	1	0	1	1	1	0	0,76
26	T	1	3	1	1	1	0	2	1	0	2	0	3	0	1,15
	N	1	2	0	0	0	0	2	2	0	1	1	0	0	0,69
27	T	2	3	1	1	1	0	2	1	0	2	0	0	0	1,00
	N	2	2	0	0	0	1	2	1	0	1	1	0	0	0,76
28	T	2	3	1	1	1	2	2	1	0	2	0	0	0	1,15
	N	1	2	0	0	0	1	2	1	0	1	1	0	0	0,60

Tabelle 18: 1. Untersuchungsabschnitt (11.1.5.)

Theophyllinserumspiegel (mg/l) am 28. Behandlungstag
TÄD-Tagesdosis 675 mg
Einnahmezeiten 9.00 und 18.00 Uhr

ZEIT	8	10	12	14	16	18	20
PATIENT							
1	1,7	4,3	5,4	5,2	4,2	3,5	3,6
2	3,2	0,1	3,6	---	2,7	2,7	4,6
3	2,8	5,2	7,9	8,8	8,0	7,1	9,1
4	2,8	11,3	12,9	12,1	9,6	8,3	7,5
5	5,2	5,5	5,6	6,7	7,5	7,3	7,6
6	9,2	7,5	9,2	10,7	8,6	8,1	8,4
7	4,9	4,1	4,9	4,6	4,7	4,4	4,0
8	8,5	7,5	9,0	8,2	8,3	8,0	8,2
9	4,3	5,0	6,2	8,8	8,1	9,6	9,3
10	4,9	4,4	5,3	4,6	4,6	4,4	3,1
11	4,7	6,8	6,2	5,7	4,6	3,9	1,1
12	6,7	6,8	9,4	11,6	7,3	9,5	9,9
13	6,1	7,6	11,6	13,5	16,4	10,5	13,6
$\bar{x}$	5,0	5,8	7,5	8,4	7,3	6,7	6,9
s	2,2	2,6	2,8	3,1	3,5	2,6	3,4

Tabelle 19: 1. Untersuchungsabschnitt (11.1.5.)

PEF-Werte (l/min) am 28. Behandlungstag
TÄD-Tagesdosis 675 mg
Einnahmezeiten 9.00 und 18.00 Uhr

ZEIT	8	10	12	14	16	18	20
PATIENT							
1	540	540	560	560	560	500	450
2	470	490	520	470	500	500	540
3	490	430	470	470	470	490	450
4	490	490	510	490	490	470	470
5	470	470	480	500	490	500	490
6	410	400	410	330	330	340	340
7	250	220	220	250	240	250	180
8	240	250	260	270	200	250	250
9	270	250	290	270	250	290	270
10	310	290	250	310	330	330	310
11	360	380	370	380	340	330	330
12	430	410	380	340	310	400	470
13	200	220	230	160	200	220	220
$\bar{x}$	379	372	381	369	362	375	367
s	114	113	121	120	125	107	117

Tabelle 20: 1. Untersuchungsabschnitt (11.1.6.)

PEF-Werte (l/min) vom 29. - 42. Behandlungstag (3. Periode)

TÄD-Tagesdosis 450 mg

Messungen morgens um 8.00 Uhr und abends um 18.00 Uhr

PAT.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	x
TAG														
29 m	380	490	400	490	500	430	250	160	250	340	310	430	200	356
a	540	430	450	520	500	330	180	200	250	360	340	410	220	364
30 m	330	450	410	520	490	290	240	140	250	330	200	290	160	315
a	520	400	470	540	490	380	200	200	240	310	310	230	160	342
31 m	380	380	400	460	490	310	240	180	240	360	340	330	160	328
a	490	330	450	500	490	400	180	220	240	330	340	340	200	347
32 m	340	360	410	500	470	340	240	220	240	330	250	400	180	329
a	560	410	430	560	490	360	200	240	250	340	340	410	180	367
33 m	500	470	400	520	490	270	250	240	240	340	310	270	220	348
a	470	500	430	550	490	360	200	250	250	340	340	400	160	365
34 m	330	490	400	490	470	470	220	250	240	380	250	330	200	348
a	500	450	400	530	500	330	220	220	240	340	310	410	180	356
35 m	500	450	410	490	470	490	240	240	240	250	220	290	180	344
a	500	400	430	540	470	380	200	240	240	330	340	340	140	350
36 m	380	360	410	510	470	380	240	250	220	250	240	430	200	334
a	560	330	450	490	470	410	200	250	220	310	330	340	200	351
37 m	360	470	400	500	470	290	180	270	240	270	220	290	180	319
a	500	540	410	530	470	310	200	270	240	310	290	450	160	360
38 m	400	430	400	500	490	330	200	290	240	250	240	380	160	332
a	470	570	430	530	490	340	220	290	250	310	330	400	160	368
39 m	380	500	410	500	490	340	200	220	240	290	250	410	180	339
a	500	560	470	540	470	330	240	240	240	220	310	330	180	356
40 m	400	470	410	500	470	290	180	200	240	270	220	360	160	321
a	500	540	410	540	470	330	220	250	220	330	240	400	160	355
41 m	410	450	380	470	470	290	180	220	270	290	220	340	180	321
a	560	520	400	530	470	310	250	250	250	310	330	410	160	365
42 m	490	430	410	500	470	290	220	240	270	250	310	400	220	346
a	540	560	450	450	450	360	240	250	240	310	330	360	220	366

Tabelle 21: 1. Untersuchungsabschnitt (11.1.6.)

Bronchodilatatorverbrauch (Hub) vom 29. - 42. Behandlungstag
(3. Periode)

TÄD-Tagesdosis 450 mg

Verbrauch am Tage (8.00 - 20.00 Uhr) und
in der Nacht (20.00 - 8.00 Uhr)

PAT.		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	$\bar{x}$
TAG															
29	T	10	10	3	0	1	2	10	7	0	1	1	0	1	3,53
	N	8	7	0	0	0	0	2	7	0	2	0	0	0	2,00
30	T	12	12	2	0	1	2	9	9	0	2	0	3	1	4,07
	N	5	8	0	0	0	0	4	7	0	2	1	0	0	2,07
31	T	15	14	2	0	2	0	8	6	0	2	1	4	1	4,23
	N	7	10	0	0	0	0	4	4	0	2	0	0	0	2,07
32	T	10	12	2	0	1	0	8	5	0	2	1	3	1	3,46
	N	2	9	1	0	0	1	4	5	0	2	0	0	0	1,84
33	T	10	10	3	0	1	2	8	5	0	2	1	3	1	3,53
	N	5	5	0	0	0	1	3	3	0	3	0	0	0	1,53
34	T	10	12	2	0	1	2	10	5	0	3	1	3	1	3,84
	N	2	4	1	0	0	0	5	3	0	2	0	0	0	1,30
35	T	6	14	2	0	2	1	11	5	0	3	1	4	1	3,46
	N	1	9	0	0	0	2	5	4	0	2	1	0	0	1,84
36	T	8	16	3	0	1	2	12	6	0	3	1	4	1	4,38
	N	3	10	0	0	0	0	6	4	0	2	0	0	0	1,92
37	T	7	10	2	0	1	1	10	5	0	3	1	3	1	3,38
	N	2	4	1	0	0	1	4	3	0	1	1	0	0	1,30
38	T	12	6	3	0	1	2	9	6	0	3	1	2	1	3,53
	N	2	3	1	0	0	2	3	3	0	1	0	0	0	1,15
39	T	7	8	3	0	1	2	9	5	0	3	1	3	1	3,30
	N	2	4	0	0	0	1	3	4	0	2	1	0	0	1,30
40	T	7	10	3	0	1	1	10	6	0	2	1	1	1	3,30
	N	2	6	0	0	0	1	2	4	0	2	1	0	0	1,38
41	T	5	12	4	0	1	2	10	6	0	3	1	2	1	3,61
	N	0	5	0	0	0	2	5	3	0	2	1	0	0	1,38
42	T	5	10	3	0	2	2	10	7	0	3	1	1	1	3,46
	N	2	7	1	0	0	1	4	4	0	2	1	0	0	1,69

Tabelle 22: 1. Untersuchungsabschnitt (11.1.6.)

Symptome Score (Grad 0 - 3) vom 29. - 42. Behandlungstag
(3. Periode)

TÄD-Tagesdosis 450 mg

Respiratorische Beschwerden am Tage (8.00 - 20.00 Uhr)
und in der Nacht (20.00 - 8.00 Uhr)

PAT.		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	$\bar{x}$
TAG															
29	T	2	3	1	1	1	1	2	1	0	2	0	0	0	1,07
	N	2	2	0	0	0	2	1	1	0	0	1	0	0	0,69
30	T	2	3	1	2	1	1	2	1	0	2	0	3	0	1,38
	N	1	2	0	0	0	0	2	1	0	1	1	3	0	0,84
31	T	1	3	1	2	2	1	1	1	0	2	0	3	0	1,38
	N	2	2	0	0	0	1	2	1	0	1	1	3	0	1,00
32	T	1	3	1	1	1	2	2	1	0	2	0	3	0	1,30
	N	0	2	0	0	0	1	1	1	0	1	0	3	0	0,69
33	T	1	3	2	1	1	1	1	1	0	1	0	3	0	1,15
	N	2	2	0	0	0	1	1	1	0	1	0	3	0	0,84
34	T	1	3	1	2	1	1	2	1	0	1	0	3	0	1,23
	N	0	2	0	0	0	0	2	1	0	0	1	3	0	0,69
35	T	1	3	1	2	2	2	2	1	0	1	0	3	0	1,38
	N	2	2	0	0	0	1	2	1	0	1	1	3	0	1,00
36	T	1	3	1	2	1	3	3	1	0	1	0	3	0	1,46
	N	0	2	0	1	0	2	3	1	0	1	0	0	0	0,76
37	T	1	3	1	2	1	2	2	1	0	1	0	0	0	1,07
	N	0	2	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0,69
38	T	1	3	2	2	1	2	2	1	0	1	0	2	1	1,38
	N	1	2	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0,69
39	T	1	3	2	2	1	3	2	1	0	1	0	0	1	1,30
	N	1	2	0	1	0	2	1	1	0	1	0	0	0	0,69
40	T	2	3	1	2	1	3	2	1	0	2	0	0	1	1,38
	N	1	2	0	1	0	2	1	1	0	1	1	0	0	0,76
41	T	1	3	1	2	1	2	2	1	0	2	0	0	1	1,23
	N	1	2	0	1	0	1	3	1	0	1	0	0	0	0,76
42	T	1	3	1	2	2	2	3	1	0	2	0	0	1	1,38
	N	0	2	0	1	0	1	2	1	0	1	1	0	0	0,69

Tabelle 23: 1. Untersuchungsabschnitt (11.1.6.)

Theophyllinserumspiegel (mg/l) am 42. Behandlungstag
TÄD-Tagesdosis 450 mg
Einnahmezeiten 9.00 und 18.00 Uhr

ZEIT	8	10	12	14	16	18	20
PATIENT							
1	1,8	2,8	3,7	2,8	1,9	2,0	4,1
2	0,5	1,8	1,9	2,1	1,4	0,9	1,2
3	7,5	6,9	7,1	7,2	6,9	5,4	5,4
4	5,1	6,4	6,4	5,3	4,5	4,0	4,2
5	3,4	4,6	4,4	5,5	---	---	---
6	10,1	9,3	10,0	9,6	8,8	8,9	7,8
7	2,3	2,5	2,8	3,6	2,8	2,9	4,5
8	7,5	6,3	7,7	6,9	7,6	7,1	7,2
9	3,8	4,5	5,4	6,4	4,7	6,1	7,0
10	2,5	4,2	3,6	3,8	3,0	6,5	5,3
11	3,6	5,8	2,8	4,2	4,9	5,2	4,0
12	3,7	6,1	5,9	5,2	4,1	3,4	5,6
13	5,6	8,2	8,3	8,9	7,6	6,4	8,8
$\bar{x}$	4,4	5,3	5,4	5,5	4,8	4,9	5,4
s	2,7	2,2	2,4	2,2	2,4	2,3	2,1

Tabelle 24: 1. Untersuchungsabschnitt (11.1.6.)

PEF-Werte (l/min) am 42. Behandlungstag
TÄD-Tagesdosis 450 mg
Einnahmezeiten 9.00 und 18.00 Uhr

ZEIT	8	10	12	14	16	18	20
PATIENT							
1	490	560	470	380	360	540	450
2	430	500	520	520	520	560	560
3	410	430	430	450	380	450	450
4	500	490	470	450	450	450	450
5	470	470	480	490	450	470	450
6	290	360	410	380	270	360	470
7	220	240	240	180	200	240	180
8	240	250	250	270	200	250	250
9	270	220	250	250	240	270	250
10	250	310	280	240	250	310	240
11	310	310	380	340	290	330	310
12	400	470	410	360	340	360	410
13	220	180	220	180	200	220	240
$\bar{x}$	346	368	370	345	319	370	362
s	106	125	107	114	107	114	120

Tabelle 25: 1. Untersuchungsabschnitt (11.1.7.)

Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfungen

Lungenfunktion am 4. Tage der Vorphase ohne TÄD-Medikation

PAT.	FRC		RV		VC		FEV ₁	R
	A	Rel	A	Rel	A	Rel		
1	7,87	252 %	5,57	272 %	5,75	134 %	58 %	0,63
2	4,09	129 %	3,24	162 %	2,85	62 %	88 %	1,54
3	4,22	161 %	2,97	173 %	3,00	83 %	68 %	2,27
4	4,76	147 %	3,61	175 %	3,15	66 %	86 %	1,72
5	4,55	123 %	3,55	150 %	3,95	73 %	63 %	1,79
6	4,21	166 %	3,51	213 %	3,70	104 %	70 %	1,66
7	4,21	170 %	3,26	188 %	2,50	84 %	36 %	4,01
8	5,70	183 %	5,25	228 %	2,50	76 %	40 %	7,21
9	4,36	160 %	3,01	150 %	3,30	114 %	45 %	4,90
10	3,03	114 %	2,23	127 %	3,10	85 %	66 %	2,62
11	2,84	145 %	2,04	163 %	2,40	84 %	81 %	1,31
12	4,20	162 %	2,45	138 %	3,45	104 %	77 %	1,89
13	7,38	296 %	6,68	363 %	1,75	67 %	34 %	8,81
$\bar{x}$	4,72	170 %	3,64	192 %	3,18	87 %	62 %	3,10

FRC = funktionelle Residualkapazität

RV = Residualvolumen

VC = Vitalkapazität

FEV₁ = forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde

R = Resistance

A = Absolutwerte

Rel = Relativwerte in % der Norm

Tabelle 26: 1. Untersuchungsabschnitt (11.1.7.)

Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfungen

Lungenfunktion am 14. Tag unter der Medikation von
900 mg TÄD/d

PAT.	FRC		RV		VC		FEV ₁	R
	A	Rel	A	Rel	A	Rel		
1	6,82	218 %	4,57	223 %	5,75	134 %	52 %	1,74
2	3,68	116 %	2,78	139 %	3,45	75 %	83 %	1,03
3	3,66	140 %	2,46	144 %	3,15	87 %	71 %	1,97
4	4,60	142 %	3,30	160 %	3,45	73 %	80 %	1,38
5	4,22	114 %	3,17	134 %	3,75	70 %	65 %	1,66
6	3,40	134 %	2,50	152 %	3,85	109 %	58 %	4,98
7	4,59	185 %	3,89	225 %	2,75	92 %	40 %	3,89
8	6,29	202 %	5,19	226 %	2,75	83 %	36 %	5,41
9	4,34	159 %	3,14	156 %	3,35	116 %	39 %	3,25
10	3,13	118 %	2,38	136 %	3,20	87 %	66 %	1,90
11	3,06	156 %	2,11	169 %	2,55	89 %	78 %	0,95
12	3,89	150 %	2,79	157 %	3,35	102 %	76 %	3,16
13	7,68	308 %	7,33	398 %	1,95	75 %	33 %	4,14
$\bar{x}$	4,56	165 %	3,50	186 %	3,33	92 %	60 %	2,72

FRC = funktionelle Residualkapazität

RV = Residualvolumen

VC = Vitalkapazität

FEV₁ = forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde

R = Resistance

A = Absolutwerte

Rel = Relativwerte in % der Norm

Tabelle 27: 1. Untersuchungsabschnitt (11.1.7.)

Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfungen

Lungenfunktion am 28. Tage unter der Medikation von
675 mg TÄD/d

PAT.	FRC		RV		VC		FEV ₁	R
	A	Rel	A	Rel	A	Rel		
1	5,72	183 %	3,62	176 %	5,35	125 %	58 %	2,05
2	3,62	114 %	2,12	106 %	3,45	75 %	107 %	0,62
3	3,43	131 %	2,53	148 %	3,25	90 %	63 %	4,74
4	4,64	143 %	3,84	186 %	3,15	66 %	71 %	2,16
5	4,03	109 %	2,78	118 %	4,35	81 %	56 %	2,37
6	3,59	142 %	2,99	181 %	3,55	100 %	60 %	1,79
7	3,84	155 %	3,09	179 %	2,45	82 %	47 %	2,48
8	5,42	174 %	4,62	201 %	3,15	95 %	38 %	3,23
9	4,57	167 %	3,67	182 %	2,55	88 %	49 %	3,48
10	3,57	134 %	2,67	152 %	3,35	92 %	67 %	1,08
11	2,71	138 %	1,81	145 %	2,80	98 %	84 %	2,13
12	4,06	156 %	2,41	135 %	3,70	112 %	76 %	1,15
13	4,98	200 %	4,53	246 %	1,95	75 %	38 %	6,77
$\bar{x}$	4,16	150 %	3,12	166 %	3,31	91 %	63 %	2,61

FRC = funktionelle Residualkapazität

RV = Residualvolumen

VC = Vitalkapazität

FEV₁ = forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde

R = Resistance

A = Absolutwerte

Rel = Relativwerte in % der Norm

Tabelle 28: 1. Untersuchungsabschnitt (11.1.7.)

Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfungen

Lungenfunktion am 42. Tag unter der Medikation von
450 mg TÄD/d

PAT.	FRC		RV		VC		FEV ₁	R
	A	Rel	A	Rel	A	Rel		
1	6,33	203 %	3,83	187 %	5,20	121 %	65 %	1,21
2	4,52	143 %	3,52	176 %	3,15	69 %	95 %	1,06
3	3,78	144 %	2,43	142 %	2,85	79 %	60 %	4,53
4	4,50	139 %	3,75	182 %	3,25	68 %	75 %	1,91
5	4,80	130 %	3,75	159 %	4,45	82 %	67 %	1,45
6	2,94	116 %	2,19	133 %	3,65	103 %	75 %	2,09
7	4,38	177 %	3,63	210 %	2,55	85 %	45 %	2,85
8	6,28	201 %	5,58	243 %	3,05	92 %	39 %	5,40
9	4,77	175 %	3,72	185 %	3,00	104 %	42 %	4,00
10	4,29	161 %	3,79	216 %	2,50	68 %	62 %	3,25
11	3,34	170 %	2,69	215 %	2,65	93 %	75 %	1,94
12	4,15	160 %	2,15	121 %	4,15	126 %	77 %	1,15
13	7,36	296 %	6,71	365 %	2,00	77 %	42 %	4,03
$\bar{x}$	4,72	170 %	3,67	195 %	3,26	90 %	63 %	2,68

FRC = funktionelle Residualkapazität

RV = Residualvolumen

VC = Vitalkapazität

FEV₁ = fociertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde

R = Resistance

A = Absolutwerte

Rel = Relativwerte in % der Norm

Tabelle 29: 1. Untersuchungsabschnitt (11.1.8.)

Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der TÄD-Dosis während der Dosistitration (1. - 3. Periode)

DOSIS	900 mg		675 mg		450 mg	
SYMPTOME						
Nausea	2	15 %	1	8 %	1	8 %
Schwindel	3	23 %	1	8 %	1	8 %
Erbrechen	0	0 %	1	8 %	0	0 %
Völlegefühl im Magen	5	38 %	2	15 %	0	0 %
gesteigerte Diurese	1	8 %	0	0 %	0	0 %
Ein- und Durch- schlafstörungen	2	15 %	0	0 %	0	0 %
Kopfschmerzen	3	23 %	2	15 %	1	0 %
Retrosternal- schmerzen	1	8 %	1	8 %	0	0 %
Globusgefühl im Hals	1	8 %	0	0 %	0	0 %
Pruritus	0	0 %	0	0 %	0	0 %
Diarrhoe	0	0 %	1	8 %	1	0 %

Tabelle 30: 1. Untersuchungsabschnitt

Zusammenstellung der Mittelwerte der gemessenen Parameter
c-Theo = Theophyllinserumspiegel (mg/l)
PEF = Peak-Flow-Werte (l/min)
BD = Bronchodilatatorverbrauch (Hub)
SC = Symptome Score (Grad 0 - 3)

1. Periode - TÄD-Tagesdosis 900 mg

	8	10	12	14	16	18	20
c-THEO	7,0	9,0	10,4	10,6	9,7	7,9	10,0
PEF	342	372	392	384	374	365	388
BD			2,6				1,5
SC			0,8				0,5

2. Periode - TÄD-Tagesdosis 675 mg

	8	10	12	14	16	18	20
c-THEO	5,0	5,8	7,5	8,4	7,3	6,7	6,9
PEF	379	372	381	369	362	375	367
BD			3,0				1,2
SC			1,2				0,7

3. Periode - TÄD-Tagesdosis 450 mg

	8	10	12	14	16	18	20
c-THEO	4,4	5,4	5,4	5,5	4,8	4,9	5,4
PEF	346	368	370	345	332	366	362
BD			3,5				1,7
SC			1,4				0,7

Tabelle 31: 1. Untersuchungsabschnitt

Die Fläche unter der Theophyllinserumkonzentrationskurve (AUC) in(mg/l)x h

1. Periode - TÄD-Tagesdosis 900 mg

AUC 112,2 mg/l x h

2. Periode - TÄD-Tagesdosis 675 mg

AUC 83,3 mg/l x h

3. Periode - TÄD-Tagesdosis 450 mg

AUC 61,8 mg/l x h

Die Fläche unter der Kurve wurde errechnet aus den Mittelwerten der Theophyllinkonzentrationen von 8.00 - 20.00 Uhr (12 Stunden) (mg/l) x h

Tabelle 32: 2. Untersuchungsabschnitt (11.2.2.)
PEF-Tagesprofil (l/min), 4-tägige Vorphase ohne TÄD-Medikation

TAGE	1					2					3					4				
	8	12	16	20	24	8	12	16	20	24	8	12	16	20	24	8	12	16	20	24
UHRZEIT	400	480	430	420	450	360	430	410	360	430	420	480	450	460	450	410	450	440	360	410
PAT.	114																			
15	300	400	360	370	380	370	410	340	320	340	350	380	340	320	330	350	380	330	320	380
$\bar{x}$	350	440	395	395	415	365	420	375	340	385	385	430	395	390	390	380	415	385	340	395
s	71	56	49	35	49	7	14	49	28	63	49	71	78	99	85	42	49	78	28	21

Tabelle 33: 2. Untersuchungsabschnitt (11.2.2.)

Bronchodilatatorverbrauch (Hub)
4-tägige Vorphase ohne Medikation
Verbrauch am Tage (8.00 - 20.00 Uhr)
und in der Nacht (20.00 - 8.00 Uhr)
T = Tag N = Nacht

TAGE	1		2		3		4	
	T	N	T	N	T	N	T	N
PAT.	5	2	7	3	3	2	3	2
14	2	0	2	0	1	0	2	1
15	3,5	1	4,5	1,5	2	1	3	1,5
$\bar{x}$								

Tabelle 34: 2. Untersuchungsabschnitt (11.2.2.)
Symptome Score (Grad 0 - 3)
4-tägige Vorphase ohne Medikation
Respiratorische Beschwerden am Tage (8.00 - 20.00 Uhr) und in der Nacht (20.00 - 8.00 Uhr)
T = Tag N = Nacht

TAGE	1		2		3		4	
	T	N	T	N	T	N	T	N
PAT.	1	1	2	1	3	2	1	1
14	0	0	0	1	1	1	1	1
15	0,5	0,5	1	1	2	1,5	1	1
$\bar{x}$								

Tabelle 35: 2. Untersuchungsabschnitt (11.2.3.)

Dosissteigerung und Variation der Einnahmezeit
Theophyllinserumspiegel am ersten Behandlungstag (mg/l)
TÄD-Tagesdosis 900 mg
Einnahmezeiten 9.00/12.00/15.00/18.00 Uhr
(je 225 mg TÄD)

ZEIT	8	10	12	14	16	18	20
PAT.							
14	0	5,5	4,7	6,0	7,1	9,1	11,2
15	0	4,8	10,6	16,1	15,0	11,9	11,5
$\bar{x}$	0	5,2	7,6	11,0	11,0	10,5	11,4
s	0	0,5	4,2	7,1	5,6	2,0	0,2

Tabelle 36: 2. Untersuchungsabschnitt (11.2.3.)

PEF-Werte am ersten Behandlungstag (l/min)
TÄD-Tagesdosis 900 mg
Einnahmezeiten 9.00/12.00/15.00/18.00 Uhr

ZEIT	8	10	12	14	16	18	20
PAT.							
14	440	460	480	460	500	480	500
15	320	280	370	330	400	390	350
$\bar{x}$	380	370	425	395	450	435	425
s	85	127	78	92	71	64	106

Tabelle 37: 2. Untersuchungsabschnitt (11.2.3.)

PEF-Werte (l/min), Bronchodilatatorverbrauch (Hub) und
Symptome Score (Grad 0 - 3) vom 1. - 14. Tag
unter der Therapie mit 900 mg TÄD/d (1. Periode)
Einnahmezeiten 6.00/12.00/15.00/18.00 Uhr
je 225 mg

	PF (l/min)	BD (Hub)	SC (Grad)
TAG			
1 T	405	2,5	1
N	430	0,5	0
2 T	385	2,0	1
N	430	0,5	0
3 T	405	1,0	1
N	450	0,5	0
4 T	395	2,5	1
N	480	0,5	0
5 T	465	2,0	1
N	505	1,0	0,5
6 T	450	3,0	1
N	380	1,0	0,5
7 T	420	2,0	1
N	400	1,0	0,5
8 T	380	2,0	1
N	460	1,0	0,5
9 T	380	3,0	1
N	445	0	0,5
10 T	380	2,5	1
N	430	0,5	0,5
11 T	410	2,5	1
N	370	0,5	1
12 T	465	2,5	1
N	455	1,5	1
13 T	435	2,5	1
N	465	2,0	1
14 T	330	2,0	1
N	425	1,5	1

Tabelle 38: 2. Untersuchungsabschnitt (11.2.3.)

Theophyllinserumspiegel (mg/l) am 14. Tag
TÄD-Tagesdosis 900 mg
Einnahmezeiten 9.00/12.00/15.00/18.00 Uhr
je 225 mg

ZEIT	8	10	12	14	16	18	20
PAT.							
14	9,0	10,1	12,3	11,5	11,2	9,8	11,8
15	8,4	9,6	9,4	11,5	13,4	8,9	14,4
$\bar{x}$	8,7	9,8	10,8	11,5	12,3	9,4	13,1
s	0,4	0,4	2,0	0	1,6	0,6	1,8

Tabelle 39: 2. Untersuchungsabschnitt (11.2.3.)

PEF-Werte (l/min) am 14. Tag
TÄD-Tagesdosis 900 mg
Einnahmezeiten 9.00/12.00/15.00/18.00 Uhr
je 225 mg

ZEIT	8	10	12	14	16	18	20
PAT.							
14	500	470	470	500	510	470	470
15	250	320	220	310	340	300	370
$\bar{x}$	375	395	345	405	425	385	420
s	177	106	177	134	120	120	71

Tabelle 40: 2. Untersuchungsabschnitt (11.2.4.)

PEF-Werte (l/min), Bronchodilatatorverbrauch (Hub) und
Symptome Score (Grad 0 - 3) vom 15. - 28. Tag (2. Periode)
TÄD-Tagesdosis 1125 mg

Einnahmezeiten 6.00/14.00/22.00 Uhr

450 / 225 / 450 mg TÄD

Mittelwerte von 2 Patienten

		PF (l/min)	BD (Hub)	SC (Grad)
TAG				
1	T	445	2,0	1,5
	N	370	1,5	1
2	T	385	2,0	1,5
	N	470	1,5	1
3	T	385	2,0	2
	N	470	1,5	1
4	T	400	3,0	2
	N	475	2,0	1
5	T	380	3,0	2
	N	420	1,5	1,5
6	T	370	3,0	2
	N	430	1,5	1,5
7	T	320	3,5	2
	N	440	2,0	1
8	T	340	3,5	2
	N	350	1,5	1
9	T	345	3,5	1,5
	N	400	1,0	1
10	T	290	3,5	1,5
	N	370	1,5	1
11	T	360	3,0	1,5
	N	440	1,5	1
12	T	340	4,5	1,5
	N	480	1,5	1,5
13	T	405	4,0	1,5
	N	475	1,0	2
14	T	410	3,0	1,5
	N	400	1,0	2

Tabelle 41: 2. Untersuchungsabschnitt (11.2.4.)

Theophyllinserumspiegel (mg/l) am 28. Tag
TÄD-Tagesdosis 1125 mg
Einnahmezeiten 6.00/14.00/22.00 Uhr
450 / 225 450 mg TÄD

ZEIT	8	10	12	14	16	18	20
PAT.							
14	10,4	16,3	13,2	11,1	13,0	11,1	9,5
15	12,2	11,7	10,7	9,4	10,1	9,4	8,2
$\bar{x}$	11,3	14,0	12,0	10,2	11,6	10,2	8,8
S	1,3	3,2	1,8	1,2	2,0	1,2	0,9

Tabelle 42: 2. Untersuchungsabschnitt (11.2.4.)

PEF-Werte (l/min) am 28. Tag
TÄD-Tagesdosis 1125 mg
Einnahmezeiten 6.00/14.00/22.00 Uhr
450 / 225 / 450 mg TÄD

ZEIT	8	10	12	14	16	18	20
PAT.							
14	520	500	510	440	490	450	430
15	320	320	290	240	350	410	410
$\bar{x}$	420	410	400	340	420	430	420
s	141	127	155	141	99	28	14

Tabelle 43: 2. Untersuchungsabschnitt (11.2.5.)

PEF-Werte, Bronchodilatatorverbrauch (Hub) und
Symptome Score (Grad 0 - 3) vom 29. - 42. Tag (3. Periode)
TÄD-Tagesdosis 1350 mg
Einnahmezeiten 6.00/14.00/22.00 Uhr
450 / 450 / 450 mg TÄD

	PF (l/min)	BD (Hub)	SC (Grad)
TAG			
1 T	340	3,0	1,5
N	440	1,0	1
2 T	405	3,0	1,5
N	435	0,5	1
3 T	395	4,0	1,5
N	450	0,5	0,5
4 T	390	4,0	1,5
N	480	1,0	0,5
5 T	390	3,0	1,5
N	430	1,0	0,5
6 T	380	2,5	1,5
N	425	1,5	1,5
7 T	380	3,0	1,5
N	440	1,0	1,5
8 T	380	3,5	1,5
N	430	2,0	2
9 T	405	4,5	1,5
N	370	1,5	0,5
10 T	400	4,0	1,5
N	375	1,5	0
11 T	365	2,0	1
N	460	1,0	0,5
12 T	475	2,5	1
N	415	1,0	0,5
13 T	470	3,0	1,5
N	500	1,0	0,5
14 T	425	3,0	1,5
N	490	1,0	0,5

Tabelle 44: 2. Untersuchungsabschnitt (11.2.5.)

Theophyllinserumspiegel (mg/l) am 42. Tag
TÄD-Tagesdosis 1350 mg
Einnahmezeiten 6.00/14.00/22.00 Uhr
450 / 450 / 450 mg TÄD

ZEIT	8	10	12	14	16	18	20
PAT.							
14	22,7	23,9	23,4	19,2	22,7	22,3	22,0
15	15,0	14,6	12,0	10,2	13,6	13,4	12,5
$\bar{x}$	18,8	19,2	17,7	14,7	18,2	17,8	17,2
s	5,4	6,6	8,1	6,4	6,4	6,3	6,7

Tabelle 45: 2. Untersuchungsabschnitt (11.2.5.)

PEF-Werte (l/min) am 42. Tag
TÄD-Tagesdosis 1350 mg
Einnahmezeiten 6.00/14.00/22.00 Uhr
450 / 450 / 450 mg TÄD

ZEIT	8	10	12	14	16	18	20
PAT.							
14	550	510	520	510	450	550	500
15	310	300	360	260	350	320	260
$\bar{x}$	430	405	440	385	400	435	380
s	170	148	113	177	71	163	170

Tabelle 46: 2. Untersuchungsabschnitt (11.2.6.)

Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfungen

a) Lungenfunktion am 4. Tag der Vorphase ohne TÄD-Medikation

PAT.	FRC		RV		VC		FEV ₁	R
	A	Rel	A	Rel	A	Rel		
14	2,90	86 %	2,06	87 %	3,75	97 %	49 %	1,46
15	6,11	199 %	5,61	257 %	2,55	72 %	51 %	5,52
$\bar{x}$	4,50	142 %	3,84	172 %	3,15	84 %	50 %	3,49

b) Lungenfunktion am 14. Tag unter der Medikation von 900 mg TÄD/d

PAT.	FRC		RV		VC		FEV ₁	R
	A	Rel	A	Rel	A	Rel		
14	3,85	115 %	3,40	143 %	3,95	102 %	53 %	1,44
15	8,10	204 %	7,20	330 %	2,40	68 %	52 %	4,00
$\bar{x}$	5,98	160 %	5,30	236 %	3,18	85 %	52 %	2,73

c) Lungenfunktion am 28. Tag unter der Medikation von 1125 mg TÄD/d

PAT.	FRC		RV		VC		FEV ₁	R
	A	Rel	A	Rel	A	Rel		
14	2,60	78 %	1,85	78 %	4,50	116 %	56 %	2,13
15	3,82	124 %	3,12	143 %	2,70	76 %	44 %	2,80
$\bar{x}$	3,12	101 %	2,48	110 %	3,60	96 %	50 %	2,46

d) Lungenfunktion am 42. Tag unter der Medikation von 1350 mg TÄD/d

PAT.	FRC		RV		VC		FEV ₁	R
	A	Rel	A	Rel	A	Rel		
14	3,85	115 %	3,40	143 %	3,95	102 %	53 %	1,44
15	4,29	140 %	3,99	183 %	2,90	82 %	59 %	2,43
$\bar{x}$	4,07	128 %	3,70	163 %	3,42	92 %	56 %	1,94

FRC = funktionelle Residualkapazität

RV = Residualvolumen

VC = Vitalkapazität

FEV₁ = forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde

R = Resistance

A = Absolutwerte

Rel = Relativwerte in % der Norm

Tabelle 47: 2. Untersuchungsabschnitt (11.2.7.)

Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der TÄD-Dosis bei Steigerung der Tagesdosis und Veränderung der Einnahmezeiten (1. - 3. Periode)

DOSIS	900 mg	1125 mg	1350 mg
SYMPTOME			
Nausea	0	0	0
Schwindel	0	0	0
Erbrechen	0	0	0
Völlegefühl im Magen	0	1	1
gesteigerte Diurese	0	0	1
Ein- und Durchschlafstörungen	0	1	1
Kopfschmerzen	0	1	0
Retrosternalschmerzen	0	0	0
Globusgefühl im Hals	0	0	0
Pruritus	0	0	0
Diarrhoe	0	0	0

Tabelle 48: 2. Untersuchungsabschnitt (11.2.7.)

Zusammenstellung der Mittelwerte der gemessenen Parameter

c-Theo = Theophyllinserumspiegel (mg/l)

PEF = Peak-Flow-Werte (l/min)

BD = Bronchodilatatorverbrauch (Hub)

SC = Symptome Score (Grad 0 - 3)

1. Periode - TÄD-Tagesdosis 900 mg
Einnahmezeiten 9.00/12.00/15.00/18.00 Uhr

	8	10	12	14	16	18	20
c-THEO	8,7	9,8	10,8	11,5	12,3	9,4	13,1
PEF	375	395	345	405	510	385	470
BD			2,0				1,5
SC			1,0				1,0

2. Periode - TÄD-Tagesdosis 1125 mg
Einnahmezeiten 6.00/14.00/22.00 Uhr

	8	10	12	14	16	18	20
c-THEO	11,3	14,0	12,0	10,2	11,5	10,2	8,8
PEF	420	410	400	340	420	430	420
BD			3,0				1,0
SC			1,5				2,0

3. Periode - TÄD-Tagesdosis 1350 mg
Einnahmezeiten 6.00/14.00/22.00 Uhr

	8	10	12	14	16	18	20
c-THEO	18,9	19,3	17,7	14,7	18,2	17,9	17,3
PEF	430	405	440	385	400	435	380
BD			3,0				1,0
SC			1,5				0,5

Tabelle 49: 3. Untersuchungsabschnitt (11.3.1.)

PEF-Tagesprofil (l/min) am 4. Tag der Vorphase ohne TÄD-Medikation

ZEIT	8	12	16	20	24
PAT.					
1	440	520	500	470	490
4	400	450	430	390	430
7	140	200	160	180	200
8	290	310	260	290	310
10	290	340	320	310	340
13	140	160	150	140	160
14	410	450	440	360	410
15	350	380	330	320	380
$\bar{x}$	308	351	324	308	340
s	116	125	129	107	113

Tabelle 50: 3. Untersuchungsabschnitt (11.3.2.)

PEF-Werte (l/min) vom 1. - 14. Behandlungstag unter der
Medikation von 900 mg TÄD/d (1. Periode)

Einnahmezeiten 6.00 und 22.00 Uhr

Messungen morgens um 8.00 Uhr und abends um 18.00 Uhr

PAT.	1	4	7	8	10	13	14	15	$\bar{x}$
TAG									
1 m	540	500	220	220	270	200	490	320	345
a	520	470	250	240	320	180	510	350	355
2 m	560	530	180	250	330	220	380	390	355
a	560	480	240	250	230	140	520	340	358
3 m	560	520	200	310	280	160	420	390	355
a	540	470	220	310	280	160	470	430	360
4 m	560	470	270	240	270	180	430	360	348
a	560	480	240	270	280	160	470	490	369
5 m	560	470	160	310	300	140	450	480	359
a	570	480	250	270	320	140	570	440	380
6 m	560	530	160	240	280	180	440	460	356
a	500	470	240	240	300	160	510	250	334
7 m	520	510	160	240	260	180	470	370	339
a	560	470	240	240	280	180	480	320	346
8 m	560	510	180	240	280	160	390	370	336
a	560	460	220	240	320	140	520	400	358
9 m	560	490	160	240	260	180	410	350	331
a	520	460	250	240	300	140	500	390	350
10 m	540	500	220	240	260	160	420	340	335
a	520	460	270	240	320	140	470	390	351
11 m	560	500	180	220	260	160	390	430	338
a	520	470	290	240	300	160	380	360	340
12 m	520	510	220	250	260	160	440	490	356
a	560	500	270	240	320	140	470	440	368
13 m	560	500	240	240	310	180	410	460	362
a	520	460	240	330	240	160	470	460	360
14 m	560	510	200	250	230	160	410	250	321
a	560	470	200	290	300	140	480	370	351

Tabelle 51: 3. Untersuchungsabschnitt (11.3.2.)

Bronchodilatatorverbrauch (Hub) vom 1. - 14. Tag unter
der Medikation von 900 mg TÄD/d (1. Periode)
Einnahmezeiten 6.00 und 22.00 Uhr je 450 mg
Verbrauch am Tage (8.00 - 20.00 Uhr und
in der Nacht (20.00 - 8.00 Uhr)

PAT.		1	4	7	8	10	13	14	15	$\bar{x}$
TAG										
1	T	6	0	3	5	1	0	2	3	2,5
	N	0	0	0	4	1	0	0	1	0,8
2	T	6	0	3	4	1	0	2	2	2,2
	N	0	0	0	3	1	0	0	1	0,6
3	T	5	0	3	4	1	0	2	2	2,1
	N	0	0	0	3	2	0	0	1	0,8
4	T	5	0	3	2	1	0	3	2	2,0
	N	0	0	0	4	2	0	0	1	0,9
5	T	6	0	3	3	1	0	3	1	2,1
	N	0	0	0	3	2	0	1	1	0,9
6	T	7	0	3	4	2	0	3	3	2,4
	N	0	0	0	2	2	0	1	1	0,8
7	T	7	0	3	3	1	0	2	2	2,2
	N	0	0	0	4	2	0	1	1	1,0
8	T	6	0	3	2	1	0	3	1	2,0
	N	0	0	0	4	2	0	2	0	1,0
9	T	6	0	3	3	1	0	4	2	2,4
	N	0	0	0	4	2	0	0	0	0,8
10	T	6	0	3	3	2	0	3	2	2,4
	N	0	0	0	4	2	0	1	0	1,0
11	T	6	0	3	4	2	0	3	2	2,5
	N	0	0	0	3	2	0	1	0	0,8
12	T	6	0	3	3	3	0	2	3	2,5
	N	0	0	0	2	3	0	2	1	1,1
13	T	6	0	3	3	3	0	2	3	2,5
	N	0	0	0	3	4	0	2	2	1,4
14	T	6	0	3	3	3	0	2	2	2,4
	N	0	0	0	4	3	0	2	1	1,2

Tabelle 52: 3. Untersuchungsabschnitt (11.3.2.)

Symptome Score (Grad 0 - 3) vom 1. - 14. Tag unter der
Medikation von 900 mg TÄD/d (1.Periode)
Einnahmezeiten 6.00 und 22.00 Uhr je 450 mg
Respiratorische Beschwerden am Tage (8.00 - 20.00 Uhr)
und in der Nacht (20.00 - 8.00 Uhr)

PAT.	1	4	7	8	10	13	14	15	$\bar{x}$
TAG									
1 T	1	2	2	1	1	0	1	1	1,1
N	1	0	1	1	1	0	0	0	0,5
2 T	1	1	2	1	1	0	1	1	1,0
N	1	0	1	1	1	0	0	0	0,5
3 T	1	1	1	1	1	0	1	1	0,9
N	1	0	1	1	1	0	0	0	0,5
4 T	1	1	2	1	1	0	1	1	1,0
N	1	0	1	1	1	0	0	0	0,5
5 T	1	1	2	1	1	0	1	1	1,0
N	1	0	1	1	1	0	1	0	0,6
6 T	2	1	2	1	1	0	1	1	1,1
N	1	0	1	1	1	0	1	0	0,6
7 T	2	1	2	1	1	0	1	1	1,1
N	1	0	1	1	1	0	1	0	0,6
8 T	1	1	2	1	1	0	1	1	1,0
N	1	0	2	1	2	0	1	0	0,9
9 T	1	1	1	1	1	0	1	1	0,9
N	1	0	2	1	1	0	0	1	0,8
10 T	1	1	2	1	1	0	1	1	1,0
N	1	0	1	1	1	0	1	1	0,8
11 T	1	1	2	1	1	0	1	1	1,0
N	1	0	1	1	1	0	1	1	0,8
12 T	1	1	2	1	2	0	1	1	1,1
N	1	0	1	1	1	0	1	1	0,8
13 T	1	3	2	1	2	0	1	1	1,4
N	1	0	1	1	1	0	1	1	0,8
14 T	1	3	2	1	2	0	1	1	1,4
N	1	0	2	1	2	0	1	1	1,0

Tabelle 53: 3. Untersuchungsabschnitt (11.3.2.)

PEF-Werte (l/min) am 14. Tag
TÄD-Tagesdosis 900 mg TÄD/d
Einnahmezeiten 6.00 und 22.00 Uhr

ZEIT	6	8	10	12	14	16	18	20	22
PAT.									
1	540	560	560	560	540	520	490	500	510
4	530	580	560	550	550	530	530	510	510
7	180	220	270	250	250	240	250	240	220
8	240	270	270	330	330	310	290	310	290
10	230	290	340	300	240	210	170	270	250
13	160	180	200	200	220	180	180	160	180
14	470	500	470	510	500	470	470	470	450
15	250	320	370	470	300	310	330	330	410
$\bar{x}$	325	365	380	396	366	346	339	349	352
s	160	158	137	143	141	141	142	130	133

Tabelle 54: 3. Untersuchungsabschnitt (11.3.3.)

PEF-Werte (l/min) vom 15. - 28. Tag unter der Medikation
von 1125 mg TÄD/d (2. Periode)

Einnahmezeiten 6.00/14.00/22.00 Uhr

450 / 225 / 450 mg TÄD

Messungen morgens um 8.00 Uhr und abends um 18.00 Uhr

PAT.	1	4	7	8	10	13	14	15	$\bar{x}$
TAG									
15 m	540	510	220	240	240	180	410	180	315
a	540	500	200	270	260	160	440	300	334
16 m	560	500	180	250	270	200	470	300	341
a	500	480	160	250	280	180	490	450	348
17 m	520	510	160	250	240	160	460	310	346
a	540	490	200	250	320	140	480	460	360
18 m	540	500	180	270	300	180	460	340	346
a	520	510	330	240	300	140	500	450	374
19 m	540	460	200	310	290	160	430	330	340
a	520	480	310	240	300	140	400	440	354
20 m	560	480	220	330	290	180	440	300	350
a	560	510	310	270	250	160	410	450	365
21 m	540	490	180	310	250	180	330	310	324
a	540	510	330	290	200	160	420	460	364
22 m	500	500	220	270	250	160	320	360	322
a	490	490	310	270	260	140	410	290	332
23 m	500	480	220	330	250	160	340	350	329
a	520	470	310	270	250	140	500	300	345
24 m	520	480	220	340	240	180	350	230	320
a	540	460	290	250	250	140	380	360	334
25 m	560	480	220	270	240	160	380	340	331
a	540	460	310	270	250	160	430	450	359
26 m	520	480	200	360	230	160	380	300	329
a	560	460	270	310	270	140	510	450	371
27 m	560	480	220	310	240	180	470	340	350
a	500	450	310	270	250	140	500	450	359
28 m	560	480	180	250	240	200	470	350	341
a	490	440	310	250	250	160	510	290	338

Tabelle 55: 3. Untersuchungsabschnitt (11.3.3.)

Bronchodilatatorverbrauch (Hub) vom 15. - 28. Tag unter der Medikation von 1125 mg TÄD/d (2. Periode)

Einnahmezeiten 6.00/14.00/22.00 Uhr

450 / 225 / 450 mg TÄD

Verbrauch am Tage (8.00 - 20.00 Uhr) und in der Nacht (20.00 - 8.00 Uhr)

PAT.	1	4	7	8	10	13	14	15	$\bar{x}$
TAG									
15 T	4	0	7	4	3	0	2	2	2,8
N	0	0	3	5	3	0	2	1	1,8
16 T	4	0	7	3	3	0	3	1	2,6
N	0	0	2	6	4	0	2	1	1,9
17 T	5	0	9	4	2	0	3	1	3,0
N	0	0	2	6	4	0	2	1	1,9
18 T	5	0	8	3	2	0	3	3	2,8
N	0	0	3	6	4	0	2	2	2,1
19 T	5	0	8	4	2	0	3	3	3,1
N	0	0	4	5	4	0	1	2	2,0
20 T	4	0	6	3	1	0	3	3	2,5
N	0	0	4	3	4	0	1	2	1,8
21 T	4	0	7	5	2	0	4	3	3,1
N	0	0	4	5	3	0	2	2	2,0
22 T	4	0	7	4	3	0	4	3	3,1
N	1	0	3	4	3	0	2	1	1,8
23 T	4	0	7	5	3	0	4	3	3,2
N	0	0	2	3	4	0	1	1	1,4
24 T	4	0	6	4	3	0	4	3	3,0
N	1	0	2	4	4	0	1	2	1,8
25 T	5	0	6	3	2	0	3	3	2,8
N	0	0	2	4	4	0	1	2	1,6
26 T	4	0	6	4	3	0	3	6	3,2
N	0	0	2	3	4	0	1	2	1,5
27 T	5	0	6	4	3	0	3	5	3,2
N	1	0	2	4	4	0	1	1	1,6
28 T	5	0	7	6	3	0	3	3	3,4
N	0	0	2	5	4	0	1	1	1,6

Tabelle 56: 3. Untersuchungsabschnitt (11.3.3.)

Symptome Score (Grad 0 - 3) vom 15. - 28. Tag unter der
Medikation von 1125 mg TÄD/d (2. Periode)

Einnahmezeiten 6.00/14.00/22.00 Uhr

450 / 225 / 450 mg TÄD

Respiratorische Beschwerden am Tage (8.00 - 20.00 Uhr)
und in der Nacht (20.00 - 8.00 Uhr)

PAT.	1	4	7	8	10	13	14	15	$\bar{x}$
TAG									
15 T	1	0	2	1	2	0	1	2	1,1
N	1	0	2	1	2	0	1	1	1,0
16 T	1	1	3	1	2	1	1	2	1,5
N	1	0	2	1	2	0	1	1	1,0
17 T	1	0	2	1	2	0	1	3	1,2
N	1	0	2	1	2	0	1	1	1,0
18 T	1	0	2	1	2	0	1	3	1,2
N	1	0	2	1	2	0	1	1	1,0
19 T	1	0	2	1	2	0	2	2	1,2
N	1	0	3	1	2	0	2	1	1,2
20 T	1	0	1	1	2	0	2	2	1,1
N	1	0	2	1	2	0	2	1	1,0
21 T	1	1	2	1	1	1	2	2	1,4
N	1	0	2	1	2	0	1	1	1,0
22 T	1	0	2	1	2	1	2	2	1,4
N	1	0	2	1	2	1	1	1	1,1
23 T	1	0	1	1	2	0	1	2	1,0
N	1	0	2	1	2	0	1	1	1,0
24 T	1	0	2	1	2	1	1	2	1,1
N	1	2	1	1	2	1	1	1	1,1
25 T	1	0	2	1	2	1	1	2	1,1
N	1	0	1	1	2	1	1	1	1,0
26 T	1	0	2	1	2	0	1	2	1,1
N	1	0	1	1	2	0	1	2	1,0
27 T	1	0	1	1	2	1	1	2	1,1
N	1	1	1	1	2	1	1	3	1,4
28 T	1	2	1	1	2	0	1	2	1,2
N	1	0	1	1	2	0	1	3	1,1

Tabelle 58: 3. Untersuchungsabschnitt (11.3.4.)

Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der TÄD-Dosis bei Optimierung der Einnahmezeiten

DOSIS	900 mg	1125 mg
SYMPTOME		
Nausea	0	1
Schwindel	1	1
Erbrechen	0	0
Völlegefühl im Magen	0	2
gesteigerte Diurese	0	1
Ein- und Durchschlafstörungen	0	2
Kopfschmerzen	0	1
Retrosternalschmerzen	0	1
Globusgefühl im Hals	0	0
Pruritus	0	1
Diarrhoe	0	0

Tabelle 59: Theophyllinspiegel (mg/l)

Zusammenfassende Darstellung des ersten und dritten Untersuchungsabschnittes (6 Patienten)

TAG	PAT.	1	4	7	8	10	13	$\bar{x}$	s
1	ZEIT								
	8	1,3	1,5	0,0	0,0	6,9	0,0	1,6	2,7
	10	3,6	6,2	4,0	7,2	2,8	2,7	4,4	1,9
	12	6,5	7,5	7,8	7,0	4,0	6,1	6,5	1,4
	14	6,2	9,1	9,0	11,1	4,8	10,4	8,4	2,4
	16	4,3	9,8	6,7	10,3	5,4	9,7	7,7	2,6
	18	3,3	9,2	4,2	11,0	5,7	7,9	6,9	3,0
	20	6,4	10,6	8,6	11,8	6,9	10,8	9,2	2,2
14	8	2,3	10,8	6,1	6,3	2,0	9,5	6,2	3,6
	10	5,1	10,1	6,8	9,1	4,0	9,2	7,4	2,5
	12	6,5	11,9	8,3	9,2	6,9	13,2	9,3	2,7
	14	6,0	15,5	8,2	10,2	7,7	11,7	9,9	3,4
	16	5,0	14,0	7,8	11,6	7,7	10,4	9,4	3,2
	18	4,4	12,5	7,3	7,1	5,8	8,6	7,6	2,8
	20	7,2	13,4	8,0	9,4	5,0	13,2	9,4	3,4
28	8	1,7	2,8	4,9	8,5	4,9	6,1	4,8	2,4
	10	4,3	11,3	4,1	7,5	4,4	7,6	6,5	2,8
	12	5,4	12,9	4,9	9,0	5,3	11,6	8,2	3,5
	14	5,2	12,1	4,6	8,2	4,6	13,5	8,0	4,0
	16	4,2	9,6	4,7	8,3	4,6	16,4	8,0	4,7
	18	3,5	8,3	4,4	8,0	4,4	10,5	6,5	2,8
	20	3,6	7,5	4,0	8,2	3,1	13,6	6,7	4,0
42	8	1,8	5,1	2,3	7,5	2,5	5,6	4,1	2,3
	10	2,8	6,4	2,5	6,3	4,2	8,2	5,1	2,3
	12	3,7	6,4	2,8	7,7	3,6	8,3	5,4	2,3
	14	2,8	5,3	3,6	6,9	3,8	8,9	5,2	2,3
	16	1,9	4,5	2,8	7,6	3,0	7,6	4,6	2,5
	18	2,0	4,0	2,9	7,1	6,5	6,4	4,8	2,1
	20	4,1	4,2	4,5	7,2	5,3	8,8	5,7	1,9

Tabelle 60: Die Mittelwerte der Theophyllinserumspiegel (mg/l) und des PEF von 3 Rauchern während der drei Perioden des 1. Untersuchungsabschnittes (11.4.1.)

c-Theo = Theophyllinserumspiegel (mg/l)

PEF = Peak-Flow-Werte (l/min)

1. Periode - TÄD-Tagesdosis 900 mg
Einnahmezeiten 9.00 und 18.00 Uhr

ZEIT	8	10	12	14	16	18	20
c-THEO	4,8	5,6	8,1	8,7	9,0	6,7	7,5
PEF	263	267	323	257	277	253	277

2. Periode - TÄD-Tagesdosis 675 mg
Einnahmezeiten 9.00 und 18.00 Uhr

ZEIT	8	10	12	14	16	18	20
c-THEO	6,1	5,3	6,4	5,8	5,8	5,6	5,1
PEF	267	253	243	277	247	277	247

3. Periode - TÄD-Tagesdosis 450 mg
Einnahmezeiten 9.00 und 18.00 Uhr

ZEIT	8	10	12	14	16	18	20
c-THEO	4,1	4,4	4,7	4,7	4,5	5,5	5,7
PEF	237	267	257	230	217	267	223

Tabelle 61: Die Mittelwerte der Theophyllinserumspiegel und der PEF-Werte von 3 Nichtrauchern während der drei Perioden des 1. Untersuchungsabschnittes (11.4.1.)

c-Theo = Theophyllinserumspiegel (mg/l)
PEF = Peak-Flow-Werte (l/min)

1. Periode - TÄD-Tagesdosis 900 mg
Einnahmezeiten 9.00 und 18.00 Uhr

ZEIT	8	10	12	14	16	18	20
c-THEO	6,2	7,8	10,6	9,9	8,7	7,3	11,4
PEF	397	410	417	433	397	397	397

2. Periode - TÄD-Tagesdosis 675 mg
Einnahmezeiten 9.00 und 18.00 Uhr

ZEIT	8	10	12	14	16	18	20
c-THEO	3,5	7,7	10,0	10,3	10,1	7,4	8,2
PEF	410	417	433	403	417	397	380

3. Periode - TÄD-Tagesdosis 450 mg
Einnahmezeiten 9.00 und 18.00 Uhr

ZEIT	8	10	12	14	16	18	20
c-THEO	4,2	5,8	6,1	5,7	4,7	4,1	5,7
PEF	403	410	388	397	420	403	380

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABRAMS, W.; HITZENBERGER, G.; SMAHEL, D. (1973):
Klinische Pharmakologie und Pharmako-
therapie.
Urban & Schwarzenberg, München
2. AHRENS, J. et al. (1978): Die klinische Pharma-
kologie des Theophyllins. Wiener Symposium
1978, SS 107 - 114
Schnetztor-Verlag, Konstanz
3. AHRENS, J. et al. (1977): Vergleichende Theophyllin-
Blutspiegeluntersuchungen mit Euphyllin^R
retard.
Deutsche Medizinische Wochenschrift Nr. 13,
SS 428 - 486
4. ALLY, A. I.; NAKATSU, K. (1976): Adenosine inhibition
of isolated rabbit ileum and antagonism by
theophylline.
J. Pharmacol. exp. Ther. 199, SS 208 - 215
5. ARANDA, J. V.; SITAR, D. S.; PARSONS, W. D.; LOUGHNAN;
P. M. & NEIMS, A. H. (1976): Pharmacokine-
tic aspects of theophylline in premature
newborns.
New England Journal of Medicine 295;
SS 413 - 416
6. AUBIER, M.; DE TROYER, A.; SAMPSON, M. et al. (1981):
Aminophylline improves diaphragmatic con-
tractility.
The New England Journal of Medicine, Vol.
305, No. 5, SS 249 - 252
7. AUSTEN, K. F. et al. (1974): Biochemical characte-
ristics and pharmacologic modulation of
the antigen - induced release of the
chemical mediators of immediate hypersen-
sitivity.
Proc. VIII, Internat. Congr. Allergology
Oct. 1973
8. AZAR, I.; KUMAR, D.; BETCHER, A. M. et al. (1982):
Resistance to Pancuronium in an Asthmatic
Patient treated with aminophylline and
steroids.
The Canadian Anaesthetists Society Journal,
Vol. 29, No. 5, S. 280

9. BARCLAY, J.; SMITH, W. G. J.; ADDIS, G. J. (1981):
Asthma deaths and theophylline/ β_2 -agonist
therapy.
Lancet 1981, II, 369
10. BARNES, P. J. et al. (1980): Nocturnal Asthma and
changes in circulation epinephrine, hista-
mine and cortisol.
New England Journal of Medicine 303 (1980),
SS 263 - 267
11. BARNES, P. J.; GREENING, A. P.; POOLE, G. W. et al.
(1982): Single dose of Aminophylline pre-
vents nocturnal asthma.
Lancet 82, 1, 299
12. BARNHART, J. L.; COMBES, B. (1974): Effect of theo-
phylline on hepatic excretory function.
American Journal of Physiology 227,
SS 194 - 199
13. BAUER, P.; WINDORFFER, A. et al. (1982): Theophyllin-
serumkonzentration bei Aminophyllintherapie
im Kindesalter.
Dtsch. med. Wschr. 107, Nr. 37,
SS 1384 - 1387
14. BIRKETT, D. J.; GRYGIEL, J. J.; MINERS, J. O. (1981):
Metabolic disposition of the methylxanthines
in man. Theophylline and other Methylxan-
thines, Proceedings of an International
Symposium in Frankfurt.
Vieweg-Verlag, Braunschweig/Wiesbaden
15. BLINKS, J. R.; OLSSON, C. B.; JEWELL, B. R.; BRAVENY,
P. (1972): Influence of coffein and other
methylxanthines on mechanical properties
of isolated mammalian heart muscle.
Circ. Res. 30, 367
16. BORODA, C.; MILLER, R. B.; LESLIE, S. T. et al. (1973):
Comparison of the Bioavailability of Amino-
phylline in a Conventional Base and in a
Continuous Release Base.
The Journal of Clinical Pharmacology,
Oct. 1973, SS 283 - 387
17. BORNER, K.; LICHEY, J.; STAIB, A. H.; LISSNER, R.;
SCHUPPAN, D. et al. (1979): Die Bestimmung
von Theophyllin im Serum und Plasma, Son-
derdruck: Kontrolle der Plasmaspiegel von
Pharmaka, R. Sommer, 1980
G. Thieme Verlag, Stuttgart, SS 45 - 54

18. BRODIE, B. B.; AXELROD, J.; REICHENTHAL, J. (1951):
Metabolism of theophylline (1,3-dimethyl-
xanthine)
in man. Journal of Biological Chemistry 193,
SS 215 - 222
19. BROWN, E. A.; CLANCY, R. E. (1955): The Use of
Cholinetheophyllinate in Asthmatic patients.
J. Allergology 13, SS 543 - 550
20. BUTCHER, R. W.; BAIRD, C. E.; SUTHERLAND, E. W.
(1968): Effects of prostaglandine on adeno-
sin 3'5'monophosphate levels in isolated fat
cells.
Journal of Biological Chemistry 243, S.1705
21. CALDWELL, J.; LANCASTER, R.; MONKS, T. J. and SMITH,
R. L. (1977): The influence of dietary
methylxanthines on the metabolism and
pharmacokinetics of intravenously admini-
stered theophylline.
British Journal of Clinical Pharmacology 4,
SS 637 - 638
22. CAMPBELL, I. A.; MIDDLETON, W. G.; MC HARDY, G. J. R.;
SCHOTTER, M. v.; MC KENZIE, R.; KAY, A. B.
(1977): Interaction between isoprenaline
and aminophylline in asthma.
Thorax 32, S. 424
23. COLE, R. B. and AL-KHADER, A. (1979): Effect of Slow-
Release Oral Aminophylline on Circadian
Variation in Airflow Obstruction in Asthma-
tics.
The Journal of International Medical
Research, Vol. 7, Supp. 1, SS 40 - 44
24. COOK, C. E.; TWINE, M. E.; MYERS, M.; AMERSON, E.;
KEPLER, J. A.; TAYLOR, G. F. (1976):
Theophylline radioimmunoassay: Synthesis
of antigen and characterisation of anti-
serum.
Res. Comm. Chem. Path. Pharm. 13,
SS 497 - 505
25. CORNISH, H. H. and CHRISTMAN, A. A. (1957): A study
of the metabolism of theobromine, theophyl-
line and coffeine in man.
Journal of Biological Chemistry 228,
SS 315 - 323
26. CRAIG, F.; JA FORCE, M.; MILLER, M. f.; CHAI, H.
(1981): Effect of erythromycin on theophyl-
line clearance in asthmatic children.
J. Pediat. 99 (1981), S. 153

27. CUMMINS, L. H.; KOZAK, P. P. jr. and GILLMAN, S. A.
(1976): Annals of Allergy 37, SS 450 - 451
28. DANISH, M.; GERBINO, P.; ROHRBAUGH, T. and YAFFE, S.
(1978): The effects of obesity on volume
of distribution of theophylline.
Publication (1978)
29. DANN, S.; DE GRAAF, A. C.; BROWN, F. R.; KUPPERMAN,
H. S. (1954): The effective Use of Cholin
Theophyllinate in the Treatment of Bron-
chial Asthma and Premenstrual Molimina.
International Record of Medicine & G P
Clinics, SS 265 - 270
30. DHATARIYA, R. C. (1975): A Trial of Phyllocontin
(Slow Aminophylline) Tablets in Patients
with Bronchospasm.
The Journal of International Medical
Research, Vol. 3, No. 4, SS 236 - 240
31. DOROW, P.; SCHMUTLER, H. (1978): Die Wirkung eines
oralen Aminophyllin-Präparates mit Retard-
wirkung auf die Atemwegswiderstände und
arteriellen Blutgase bei obstruktiven
Atemwegserkrankungen.
Arzneim. Forsch. 28(I), 5, SS 853 - 856
32. DEBELIC, M. (1974): Neuzeitliche Therapie von Bron-
chitis, Asthma und Emphysem.
Der Inform. Arzt 2, S. 131 (1974)
33. EISENBERG, W.; HOLZGRAEFE, E. und NAIM, M. (1978):
Frühgeborenen - Apnoe, Prophylaxe mit
Theophyllin.
Monatsschrift für Kinderheilkunde, 126,
SS 518 - 523
34. ELLIS, E. F.; KOYSOOKO, R. and LEVY, G. (1976):
Pharmacokinetics of theophylline in children
with asthma.
Pediatrics 58, SS 542 - 547
35. ENDRES, P. (1978): Die Beeinflussung des Atemwegswi-
derstandes durch Theophyllin- und
Papaverinderivate im Vergleich zu
beta-adrenerg wirksamen Substanzen.
Wiener Symposium 1978, SS 124 - 127,
Schnetztor-Verlag, Konstanz

36. FELDMAN, C. H.; HADDAD, G. G.; DAVIS, W. J.; FELDMANN, B. R.; SOUTHERN, D. L.; MELLINS, R. (1978): Comparison of bronchodilator effects of oral Theophylline and Terbutaline single and in combination in asthmatic children. Amer. Re. Resp. Dis. 117, S. 64
37. FELDMAN, C. H.; HUTCHINSON, v. E. et al. (1980): Effect of dietary protein and carbohydrate on theophylline metabolism in children. Pediatrics 66 (1980), S. 956
38. FORTH, W.; HENTSCHE, D.; RUMMEL, W. (1977): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. S. 204. Bibliographisches Institut Mannheim
39. FREDHOLM, B. B.: Theophylline actions on adenosine receptors. Europ. J. respir. Dis. 61, SS 29 - 36 (1980)
40. FRIEND, J. A. R. (1979): Theophylline Levels in Patients Receiving a Controlled-Release Aminophylline Preparation (Phyllocontin^R Continuous^R Tablets). The Journal of International Medical Research, Vol. 7, suppl. 1, SS 67 - 69
41. FUCHS, E. (1961): Aminophyllin. Eerst Therapiebespreking gehouden te Renkum 1960. H. E. Stenfert Kroese N. V. - Leiden, SS 18 - 27
42. GAL, P.; JUSKO, W. J.; YURCHAK, A. M. and FRANKLIN, E. A. (1978): Theophylline disposition in obesity. Clinical Pharmacology and Therapeutics 23, SS 438 - 444
43. GIACOIA, G.; JUSKO, W. J.; MENKE, J. and KOUP, J. R. (1976): Theophylline pharmacokinetics in premature infants with apnoe. Journal of Pediatrics 89, SS 829 - 832
44. GINCHANSKY, E. and WEINBERGER, M. (1977): Relationship of theophylline clearance to oral dosage in children with chronic asthma. Pediatric Pharmacology and Therapeutics 91, SS 655 - 660

45. GRIFFIN, J. P.; D'ARCY, P. f. (1981): Handbuch der
Arzneimittelaktionen.
R. Oldenbourg Verlag München, Wien 1981
46. HARRIS, P. G. (1975): A continous release Aminophyl-
lin Tablet (Phyllocontin^R) in Patients
with Airways obstruction.
Journal of International Medical Research,
Vol. 3, No. 1 (1975), SS 38 - 39
47. HELANDER, S.; LINDELL, S. E.; SOEDERHOLM, B. and
WESTLING, H. (1967): The haemodynamic and
respiratory effects of adrenaline and
theophylline derivates in bronchial asthma.
Scandinavian Journal of Respiratory
Diseases 48, SS 45 - 56
48. HEMPELMANN, G. (1978): Beeinflussung von Herzkreis-
laufparametern durch Aminophyllin.
Prakt. Anästhesie 13 (1978), SS 437 - 445,
G. Thieme Verlag, Stuttgart
49. HENDELES, L.; BIGHLEY, L.; RICHARDSON, R. H.; HEPLER,
C. D. and CARMICHAEL, J. (1977): Frequent
toxicity from i. v. aminophylline infusions
in critically ill patients.
Drug Intelligence and Clinical Pharmacy 11,
SS 12 - 17
50. HENDELES, L.; WEINBERGER, M. and BIGHLEY, L. (1977):
Absolute bioavailability of oral theophyl-
line.
American Journal of Hospital Pharmacy 34,
SS 525 - 527
51. HENDELES, L.; WEINBERGER, M. and JOHNSON, g. (1978):
Monitoring serum theophylline levels.
clinical Pharmacokinetics 3, SS 294 - 312
52. HERXHEIMER, H. (1952): The management of Bronchial
Asthma.
Butterworths & Co., London
53. HUNT, S. N.; JUSKO, W. J. and YURCHAK, A. M. (1976):
Effect of smoking on theophylline dispo-
sition.
Clinical Pharmacology and Therapeutics 19,
SS 546 - 551
54. JACOBI, H.; LANGE, A. und PFLEGER, K. (1956): Ver-
gleichende Untersuchungen wasserlöslicher
Theophyllinderivate.
Arzneim. Forsch. 6, SS 41 - 42

55. JACOBS, M. H. and SENIOR, R. (1974): Theophylline toxicity due to impaired theophylline degradation.
American Review of Respiratory Disease 11, SS 342 - 345
56. JACOBS, M. H.; SENIOR, R. M. and KESSLER, G. (1976): Clinical experience with theophylline. Relationship between dosage, serum concentration and toxicity.
Journal of the American Medical Association 235, SS 1983 - 1986
57. JATLOW, P. et al. (1975): Ultraviolet spectrophotometry of theophylline in plasma in presence of barbiturates.
Clin. Chem. 21, SS 1518 - 1520
58. JENNE, J. W.; WYZE, E.; ROOD, B. S. and MAC DONALD, F. M. (1972): Pharmacokinetics of theophylline. Application to adjustment of the clinical dose of aminophylline.
Clinical Pharmacology and Therapeutics 13, SS 349 - 360
59. JENNE, J. W.; NAGASAWA, H. T.; MC HUGH, R.; MAC DONALD, F. M. and WYZE, E. (1975): Decreased theophylline half-life in cigarette smokers.
Life Sciences 17, SS 195 - 198
60. JENNE, J. W.; NAGASAWA, H. T. and THOMPSON, R. D. (1976): Relationship of urinary metabolites of theophylline to serum theophylline levels.
Clinical Pharmacology and Therapeutics 19, SS 375 - 381
61. JOLLEY, M. E.; STROUPE, S. D. et al. (1981): Fluorescence Polarization Immunoassay III. An automated system for therapeutic drug determination.
Clin. Chem. 27/9, SS 1575 - 1579 (1981)
62. JONES, R. W. (1978): Comparative Pharmacokinetics of two Theophylline Derivates in Asthmatic Patients.
The Journal of International Medical Research 7, Supp. 1, SS 16 - 21
63. JUSKO, W. J.; SCHENTAG, J. J. and KOUP, J. R. (1977): Pharmacokinetics of theophylline therapy.
American Journal of Hospital Pharmacy 34, S. 332

64. JUSKO, W. J.; SCHENTAG, J. J.; CLARK, J. H.; GARDMER, M. and YURCHAK, A. M. (1978): Enhanced biotransformation of theophylline in marijuana and tobacco smokers.
Publication (1978)
65. JUSKO, W. J. (1978): Role of tobacco smoking in pharmacokinetics.
Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics 6, SS 7 - 39
66. KAIK, G. (1978): Klinische Ergebnisse mit Theophyllin-Äthylendiamin, Etophyllin, Diprophyllin und Proxyphyllin. Die medikamentöse Behandlung der obstruktiven Atemwegserkrankung.
Wiener Symposium 1978, SS 130 - 148,
Schnetztor-Verlag, Konstanz
67. KAIK, G. (1981): Zur biologischen Verfügbarkeit verschiedener Theophyllin-Präparationen. Theophylline and other Methylxanthines, Proceedings International Symposium 1981, S. 31, Vieweg-Verlag
68. KAPPAS, A.; ANDERSON, K. E.; CONNEY, A. H. and ALVARES, A. P. (1977): Influence of dietary protein and carbohydrate on antipyrine and theophylline metabolism in man.
Clinical Pharmacology and Therapeutics 20, SS 643 - 653
69. KAPPAS, A.; ALVARES, A. P.; ANDERSON, K. E. et al. (1978): Effect of charcoal-broiled beef on antipyrine and theophylline metabolism.
Clinical Pharmacology and Therapeutics 23, SS 445 - 450
70. KLEIN, W. (1969): Hämodynamische Wirkungen einer Kombination von Theophyllin und Äthylendiamin bei Herzfehlern mit pulmonaler Hypertension.
Arzneim. Forsch. 19, S. 15
71. KORDASH, T. R.; VAN DELLEN, R. G. and MC CALL, J. T. (1977): Theophylline concentrations in asthmatic patients after administration of aminophylline.
Journal of the American Medical Association 288, SS 139 - 141

72. KOYSOOKO, R.; ELLIS, E. F. and LEVY, G. (1974): Relationship between theophylline concentration in plasma and saliva of man.
Clinical Pharmacology and Therapeutics 15, SS 454 - 460
73. KOZAK, P. P.; CUMMINS, L. H. and GILLMAN, S. S. (1977): Administration of erythromycin to patients on theophylline.
Journal of Allergy and Clinical Immunology 16, SS 149 - 151
74. KUNKEL, G. (1972): Pathologische Physiologie des Asthma bronchiale.
Med. Klinik 67, S 629
75. LANDAY, R. A.; GONZALES, M. A. and TAYLOR, J. C. (1978): Effect of phenobarbital on theophylline disposition.
Publication (1978)
76. LEFCOE, N. M.; TOOGOOD, J. H.; JONES, T. R. (1975): In vitro pharmacological studies of bronchodilator compounds: Interactions and mechanisms.
J. Allerg. 55, S. 94
77. LEUENBERGER, P.; NOETZLI, P.; FAVEZ, G. und SCHELLING, J. L. (1980): Doppelblind-Crossover-Kurzzeitstudie von Theophyllin-Äthylendiamin gegen eine Retardform bei Patienten mit chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen. Atemwegserkrankungen. 2. Intern. Symposium Zürich,
Pharm. & Medical Inform. Verlag, Frankfurt, S. 52
78. LEVY, G. and KOYSOOKO, R. (1976): Renal clearance of theophylline in man.
Journal of Clinical Pharmacology 16, SS 329 - 332
79. LI, T. M.; BENOVIC, R. T.; BUCKLER, R.; BURD, J. F. (1981): Homogenous substrate-labeled fluorescent immunoassay for theophylline in serum.
Clin. Chem. 27, SS 22 - 26
80. LILLEHEI, J. P. (1968): Aminophylline. Oral vs rectal administration.
Journal of American Medical Association 205, SS 118 - 533

81. LOHMANN, S. M. and MIECH, R. P. (1976): Theophylline metabolism by the rat liver microsomal system.
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 196, SS 213 - 225
82. MAGNUSSEN, H. (1981): Methoden zum Nachweis der pulmonalen Wirkung der Theophylline. Theophylline and other Methylxanthines.
Proceedings International Symposium 1981, S. 205, Vieweg-Verlag
83. MANGIONE, A.; IMHOFF, T. E.; LEE, R. V.; SHUM, L. Y. and JUSKO, W. J. (1978): Pharmacokinetics of theophylline in liver disease.
Chest in press (1978)
84. MANNO, B. R.; MANNO, J. E.; HILMAN, B. C. (1979): A direct injection HPLC procedure for the quantitation of theophylline in blood and saliva.
J. Anal. Toxicol. 3, SS 81 - 86
86. MARCUS, M. L.; SKELTON, C. L.; GRAUSER, L. E. (1972): Effects of theophylline on myocardial mechanics.
Amer. J. Physiol. 222, S 1361 (1972)
86. MASELLI, R.; CASAL, G. L. and ELLIS, E. F. (1970): Pharmacologic effects of intravenously administered aminophylline in asthmatic children.
Journal of Pediatrics 76, SS 777 - 782
87. MAXWELL, G. M. et al. (1959):
J. Lab. Clin. Med. 54, SS 88 - 95
88. MC KENZIE, S. A. and BAILLE, E. (1978): Serum Theophylline Levels in Asthmatic Children after Oral Administration of a Slow-Release Aminophylline Preparation (Phyllocontin^R Continuous^R Tablets).
The Journal of International Medical Research, Vol. 7, Supp. 1, 1979, SS 22 - 27
89. MELLSTRAND, T.; SVEDMYR, K. und SVEDMYR, N. (1980): Plasma-Theophyllin-Konzentrationen nach Applikation von Phyllotemp^R retard und schnell löslichen Tabletten.
Atemwegserkrankungen. 2. Intern. Symposium Zürich, 1980
Pharm. & Medical Inform. Verlag, Frankfurt, S. 50

90. MEYER, U. A. und BOCHSLER, H. P. (1980): Absolute und relative Bioverfügbarkeit von 2 Theophyllin-Retard-Präparaten. Persönliche Mitteilungen. Abteilung für klinische Pharmakologie, Universitätsspital Zürich
91. MIECH, R. P. and LOHMANN, S. M. (1975): Metabolism and pharmacodynamics of theophylline. In: New Directions in Asthma. Ed. Stein, M., American College of Chest Physicians, Illinois, S. 377
92. MILLARD, F. J. C. (1965): Geriatrics 854 (1965)
93. MINTON, J. P.; FOECKING, D. J. et al. (1979): Coffein, cyclic nucleotides and breast disease. Surgery 86 (1979), S. 105
94. MITENKO, P. A. and OGILVIE, R. I.: Rapidly achieved plasma concentration plateaus with observations on theophylline kinetics. Clinical Pharmacology and Therapeutics 13, SS 329 - 335
96. MITENKO, P. A. and OGILVIE, R. I. (1973): Pharmacokinetics of intravenous theophylline. Clinical Pharmacology and Therapeutics 14, SS 509 - 513
97. MITOMA, C.; LUMBROZO, L.; LE VALLEY, S. E. and DAHN, F. (1969): The nature of effect of coffeine on drug metabolizing enzymes. Arch. Biochem. Biophys. 134, SS 434 - 441
98. MÖLLER, H. (1981): Lösungskinetik und Bioverfügbarkeit retardierter Theophyllin-Präparate. Theophylline and other Methylxanthines. Proceeding International Symposium 1981, S. 21, Vieweg-Verlag
99. MORENS, D. M. et al. (1975): The use of xanthines in treating apnea of prematurity. Pediatrics 56 (1975), S. 617
100. MURPHY, G. W.; SCHREINER, P. N. (1968): Effects of aminophylline on the pulmonary circulation and left ventricular performance in patients with valvular heart disease. Circulation 37, SS 361 - 369

101. MUTZ, I. et al. (1982): Dtsch. med. Wschr. 1982, 107, Nr. 47, S. 1822
102. NABER, D. und NOLTE, D. (1980): Dosisintervallstudie und Pharmakokinetik von Phyllotemp^R retard Tabletten.
Atemwegserkrankungen. 2. Intern. Symposium Zürich 1980
Pharm. & Medical Inform. Verlag, Frankfurt, S. 46
103. NEESE, A. L.; SOYKA, L. F. (1977): Development of a radioimmunoassay for theophylline.
Clin. Pharmacol. Therapy 21, SS 633 - 641
104. NEUMANN, H. et al. (1982): Dtsch. med. Wschr. 1982, 107, Nr. 3, S. 116
105. NICHOLSON, D. P. and CHICK, T. W. (1973): A re-evaluation of parenteral aminophylline.
American Review of Respiratory Disease 108, SS 241 - 247
106. NICHOLSON, E. M. and LASZLO, G. (1978): Subjective and objective changes noted by patients with Bronchial Asthma taking Slow-Release Aminophylline.
The Journal of International Medical Research, Vol. 7, Supp. 1, S. 32 (1979)
107. NISHIKAWA, T.; KUBO, H.; SAITO, M. (1979): Competitive nephelometric immunoassay of theophylline in plasma.
Clin. Chim. Acta. 91, SS 59 - 65
108. NOMURA, T. et al. (1974): Cyclic adenosine 3'5' monophosphate in the lungs and bronchi.
Japanese Journal of Thoracic Disease 12, S. 522
109. OELLERICH, M.; SYBRECHT, W. and HAECKEL, R. (1979): Monitoring of Serum Theophylline Concentrations by a Fully Mechanized Enzyme Immunoassay (EMIT).
J. Clin. Chem. Clin. Biochem., Vol. 17, 1979, SS 299 - 302
110. OELLERICH, M. und SYBRECHT, G. (1980): Indikation und Methodik der Bestimmung des Theophyllinspiegels im Serum.
Atemwegserkrankungen. 2. Intern. Symposium Zürich, 1980, S. 64
Pharm & Medical Inform. Verlag, Frankfurt

111. OELLERICH, M. und SYBRECHT, G. W. (1981): Indikation und Methodik der Bestimmung des Theophyllinspiegels im Serum.
Therapiewoche 31, SS 5110 - 5116 (1981)
112. OELLERICH, M.; BÖHM, M. M.; TITJEN, H. G.; SYBRECHT, G. W. (1981): Klinische Erfahrungen mit der Bestimmung der Theophyllinkonzentration im Serum bei Patienten mit obstruktiven Ventilationsstörungen.
Theophylline and other Methylxanthines. Proceedings of an International Symposium in Frankfurt.
Vieweg-Verlag Braunschweig/Wiesbaden, S. 255
113. OGILVIE, R. I. et al. (1978): Clinical Pharmacokinetics of Theophylline.
Clinical Pharmacokinetics 3, SS 267 - 293
114. ORCUT, J. J.; KOZAK, P. P.; GILLMAN, Sh.; CUMMINS, L. H. (1977): Microscale method for theophylline in body fluids by reversed phase, high pressure liquid chromatography.
Clin. Chem. 23, SS 599 - 601
115. OSSWALD, H. et al. (1981): Die Theophyllinwirkung in therapeutischen Dosen als Antagonismus zum endogenen Adenosin.
Theophylline and other Methylxanthines. Proceedings of an International Symposium 1981 Frankfurt
Verlag Friedrich Vieweg & Sohn, Braunschweig, 1982, SS 107 - 115
116. PANTZER, M. et al. (1974): Beobachtungen über die Wirkung von Theophyllin-Äthylendiamin auf den Pulmonalarteriendruck mit chronischem Cor pulmonale.
Arzneim. Forsch. 24, S. 947
117. PARKER, J. O.; KELLY, G. and WEST, R. O. (1966): Hemodynamic effects of aminophylline in heart failure.
American Journal of Cardiology 17, SS 232 - 239
118. PARKER, J. O.; KELKAR, K. and WEST, R. O. (1966): Hemodynamic effects of aminophylline in cor pulmonale.
Circulation 33, SS 17 - 25
119. PERSSON, C. G. A. and ANDERSSON, K. E. (1977): Respiratory and cardiovascular effects of 3-methylxanthine, a metabolic of theophylline.
Acta Pharmacologica and Toxicologica 40, SS 529 - 536

120. PFEIFER, H. J. and GREENBLATT, D. J. (1978): Clinical toxicity of theophylline in relation to cigarette smoking.
A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Chest 73, SS 455 - 459
121. PIAFSKY, K. M.; SITAR, D. S.; RANGNO, R. E. and OGILVIE, R. I. (1977): Theophylline kinetics in acute pulmonary edema.
Clinical Pharm. and Therap. 21, SS 310-316
122. PIAFSKY, K. M.; SITAR, D. S.; RANGNO, R. E. and OGILVIE, R. I. (1977): Theophylline disposition in patients with hepatic cirrhosis.
New Engl. J. of Med. 296, SS 1495 - 1497
123. PIAFSKY, K. M.; SITAR, D. S. and OGILVIE, R. I. (1977): Effect of phenobarbital on the disposition of intravenous theophylline.
Clin. Pharm. & Therap. 22, SS 336 - 339
124. POLPCEK, I.; BOLAN, J. and DANIEL, E. E. (1971): Accumulation of adenosine 3'5'-monophosphate and relaxation in the rat uterus in vitro.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 49, S. 999
125. POLSON, J. B.; KRZANOWSKI, J. J. et al. (1978): Inhibition of human pulmonary phosphodiesterase activity by therapeutic levels of theophylline.
Clinical and Experimental Pharmac. & Physiol. (1978) 5, SS 535 - 539
126. POPELKA, S. R.; MILLER, D. M. et al. (1981): Fluorescence Polarisation Immunoassay II. Analyzer for rapid, precise measurements of Fluorescence Polarisation with use of disposable cuvettes.
Clin. Chem. 27/7, SS 1198 - 1201 (1981)
127. POWELL, R. J.; THIERCELIN, J. F.; VOZEH, S.; SANSOM, L. and RIEGELMAN, S. (1977): The influence of cigarette smoking and sex on theophylline disposition.
American Review of Respiratory Disease 116, SS 17 - 23

128. POWELL, R. J.; VOZEH, S.; HOPEWELL, P.; COSTELLO, J.; SHEINER, L. B. and RIEGELMAN, S. (1978): Theophylline disposition in acutely ill hospitalized patients. The effect of smoking, heart failure, severe airways obstruction and pneumonia. American Review of Respiratory Diseases (1978)
129. REES, H. A.; MAC DONALD, H. R.; BORTHWICK, R. G.; MUIR, A. L. and DONALD, K. W. (1969): The circulatory effects of aminophylline in man. Clinical Science 36, SS 359 - 369
130. RESAR, R.; WALSON, P.; FRITZ, B. and BARBEE, R. (1977): Effect of arterial pH on intravenous theophylline loading in chronic obstructive pulmonary disease. American Review of Respiratory Diseases 115, S. 155
131. RESAR, R.; WALSON, P.; FRITZ, W.; PERRY, D. F. and BARBEE, R. (1978): Theophylline kinetics, variability and effect of arterial pH in chronic obstructive lung disease. American Review of Respiratory Diseases (1978)
132. RITCHEL, W. A. (1980): Textbook of basic pharmacokinetics. Drug Intelligence Publications. Hamilton, Il., p., S. 274 ff
133. RITCHIE, J. M. (1975): Central nervous system stimulants. The Xanthines. Ch. 19, p. 367 in: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Eds., Goodman, L. S. and Gilman, A. 5th Edition. Macmillan Publ Co., Inc. New York
134. ROCKHOFF, J. B.; DOBSON, J. G. (1979): The effects Inhibition by adenosine of the catecholamine induced increase in rat atria contractility. Fed. Proc. 38, S. 975

135. ROSS, A. E. (1980): Die Wirkung von Theophyllin-Äthylendiamin-Suppositorien und Phyllo-temp^R retard Tabletten bei Patienten mit Bronchospasmus. Atemwegserkrankungen. 2. Intern. Symposium Zürich 1980, S. 54
Pharm. & Medical Inform. Verlag, Frankfurt
136. ROTH, F. E.; WINBURY, M. M.; GOVIER, W. M. (1957): Hydroxypropyl-Theophyllin: A pharmacological comparison with other theophylline preparations. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 121, No. 4, SS 487 - 500
137. RUBENSTEIN, K. W.; SCHNEIDER, R. S.; ULLMAN, E. F. (1972): Homogenous enzyme immunoassay. A new immunochemical technique. Biochem. Biophys. Res. Commun. 47, SS 846 - 851
138. SCHACK, J. A. and WAXLER, S. H. (1949): An ultraviolet spectrophotometric method for the determination of theophylline and theobromine in blood and tissues. J. Pharmacol. Exp. Ther. 97, SS 283 - 291
139. SCHMID, E. (1958): Die therapeutische Anwendung von Euphyllin und ihre experimentellen Grundlagen. Med. Klinik 63, S. 35
153. SCHMENGLER, F. (1959): Asthma bronchiale. Enke-Verlag, Stuttgart
141. SCHMUTZLER, W. (1981): Möglichkeiten der Arzneimitteltherapie allergischer Erkrankungen. Pharmakotherapie Jahrgang 4/81, Heft 4, 5, 6. Sonderausgabe. Dustri-Verlag, S. 155
142. SCHRADER, J.; RUBIO, R.; BERNE, R. M. (1975): Inhibition of slow action potentials of guinea pig atrial muscle by adenosine: a possible effect on Ca^{2+} influx. J. Mol. Cell. Cardiol. 7, SS 427 - 433 (1975)

143. SCHÜREN, K. P.; HUETTEMANN, U.; RAMDOHR, B. und LOHMANN, F. W. (1972): Lungenkreislauf und kontraktile Funktion des rechten Ventrikels bei chronischem Cor pulmonale: Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von Aminophyllin und Heptaminol. Klinische Wschr. 50, SS 101 - 111
144. SCHUPPAN, D.; STAIB, A. H.; NEUGEBAUER, G. et al. (1981): Zeitlicher Verlauf der Verteilung von Theophyllin zwischen Erythrozyten und Plasma bei gesunden Erwachsenen. Theophylline and other Methylxanthines. Proceedings of an International Symposium in Frankfurt. Vieweg-Verlag Braunschweig/Wiesbaden, S. 77
145. SEGAL, M.S.; LEVISON, I.; BRESENICK, E.; BEAKEY, J.F. (1949): Evaluation of therapeutic substances employed for the relief of bronchospasm. VI. aminophylline. J. of Clin. Invest. 28, SS 1190 - 1195
146. SITAR, D. S.; NADEAU, J. H. and RUEDY, J. R. (1977) Comparative bioavailability of two oral dosage forms of oxitriphylline. Current Therapeutic Research 21, SS 233 - 239
147. SITAR, D. S.; PIAFSKY, K. M.; RANGNO, R. E. and OGILVIE, R. I (1975): Plasma theophylline concentrations measured by high-pressure liquid chromatography. Clin. Chem. 21, SS 1774 - 1776
148. STAIB, A. H.; KLEMMME, H. H.; HEINZ, N. (1981): Variabilität der Theophyllin-Plasmakonzentration - retrospektive Studie über 3 Jahre drug-monitoring. Theophylline and other Methylxanthines. Proceedings Intern. Symp. 1981, S. 273, Vieweg-Verlag
149. STEWART, B. N. and BLOCK, A. J. (1976): A trial of aerosolized theophylline in relieving bronchospasm. Chest 69, SS 717 - 721
150. STORSTEIN, O. et al. (1958): Amer. Heart J., SS 781 - 790

151. SULLIVAN, T. J.; PARKER, K. L.; STENSON, W. and PARKER, C. W. (1975): Modulation of cyclic AMP in purified rat mast cells.
1. Responses to pharmacologic metabolic and physical stimuli.
Journal of Immunology 114, S. 1473
152. SUTTON, P. P.; BATEMAN, J.; SHEAHAN, N. F.; PAVIA, B. und CLARKE, S. W. (1980): Die Wirkung von Phyllo-temp^R retard auf die tracheobronchiale mukoziläre Clearance. Atemwegserkrankungen. 2. Int. Symp. Zürich 1980, S. 47
Pharm & Medical Inform. Verlag, Frankfurt
153. SVED, S.; HOSSIE, R. D. and MC GILVERAY, I. J. (1976): The human metabolism of coffeine to theophylline.
Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology 13, SS 185 - 192
154. TAS, I.; WEISSBERG, D. (1958): Allergy to aminophylline.
Acta allergol. (Kbh.) 12 (1958) S. 39
155. THANBICHLER, b. (1981): Porträt eines Pharmakons: Theophyllin-Äthylendiamin.
Sonderdruck aus SELECTA 41/1981
156. THOMSEN, K. and SCHOU, M. (1968):
Am. J. Physiol. 215, S. 823
157. TONG, T. G. (1973): Aminophylline - review of clinical use.
Drug Intell. Clin. Pharm. 7 (1973), S. 156
158. TREMBATH, P. W.; BOBBIS, S. W. and RICHENS, A. (1978): Theophylline: Biochemical Pharmacology and Pharmacokinetics.
The Journal of Int. Med. Res., Vol. 7, Supp. 1, 1979, S. 4
159. TURNER-WARWICK, M. (1957): Study of theophylline plasma levels after oral administration of new theophylline compounds.
British Medical Journal 2, SS 67 - 69
160. ULMER, W. T.; ISLAM, M. S.; BAKRAN, I. jr. (1971): Untersuchungen zur Ursache der Atemwegs-obstruktion und des überempfindlichen Bronchialsystems.
Dtsch. med. Wschr. 96, S. 1759

161. ULMER, W. T. (1978): Klinische Ergebnisse mit Theophyllin und Theophyllin-Derivaten. Die medikamentöse Behandlung der obstruktiven Atemwegserkrankungen. Wiener Symposium 1978 Schnetztor-Verlag, Konstanz, SS 117 - 123
162. VAUCHER, Y.; LIGHTNER, E. S. and WALSON, P. D. (1977): Theophylline poisoning. Journal of Pediatrics 90, SS 827 - 830
163. VINET, B.; ZIZIAN, L. (1979): Improved determination of serum theophylline by gas chromatography with use of a nitrogen-phosphorus detector. Clin. Chem. 25, SS 156 - 158
164. VORBERG, G. (1979): Obstruktive Lungenerkrankungen. Effiziente Therapie mit Phyllotemp^R retard. Zeitschr. f. Allg. med., Heft 6, Jahrgang 55, SS 397 - 399. Hippokrates Verlag, Stuttgart
165. WEINBERGER, M. and BRONSKY, E. A. (1974): Evaluation of oral bronchodilator therapy in asthmatic children. J. of Pediatrics 84, SS 421 - 427
166. WEINBERGER, M.; MATTHAY, R. A.; GINCHANSKY, E. J.; CHIDSEY, C. A. and PETTY, T. L. (1976): Intravenous aminophylline dosage. Journal of the American Medical Ass. 235, SS 2110 - 2113
167. WEINBERGER, M. and GINCHANSKY, E. (1976): Theophyllinization of the child with cronic asthma. Clin. Pharmacy and Clinical Pharmacology, SS 319 - 328. Elsevier North - Holland, Amsterdam
168. WEINBERGER, M. and GINCHANSKY, E. (1977): Dose-dependent kinetics of theophylline disposition in asthmatic children. Journal of Pediatrics 5, SS 820 - 824
169. WEINBERGER, M.; HUDGEL, D.; SPECTOR, S. and CHIDSEY, C. (1977): Inhibition of theophylline clearance by troleandomycin. Journal of Allergy and Clinical Immunology 59, SS 228 - 231
170. WEINBERGER, M. (1978): Theophylline for treatment of asthma. Journal of Pediatrics 92, SS 1 - 7

171. WEINBERGER, M. et al. (1981): Asthma deaths and theophylline/ β_2 -agonist therapy.
Lancet 1981/II, S. 370
172. WELLING, P. G.; LYONS, L. L.; CRAIG, W. A. and TROCHTA, G. A. (1975): Influence of diet and fluid on bioavailability of theophylline.
Clin. Pharm. and Therap. 17, SS 475 - 480
173. WEMHÖNER, S.; OELLERICH, M. und SYBRECHT, G. (1980): Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik verschiedener Theophyllin-Präparate. Atemwegserkrankungen. 2. Intern. Symp. über orale Theophylline, Zürich. S. 34
PMI-Pharm. & Medical Inform. Verlag, Frankfurt
174. WERTALLI, M.; GINCHANSKY, E. (1973): Interaction between Beta-adrenergic stimulant and phosphodiesterase inhibiting drugs on the bronchial muscle.
Experientia 28, S. 300
175. WIESZMANN, K. J. (1975): Der Einfluß eines oralen Aminophyllin-Präparates mit Retardwirkung auf die Lungenfunktionsparameter bei obstruktiven Atemwegserkrankungen.
Dtsch. Med. Wschr. 100, S. 1781
176. WILLIAMS, J. F. and SZENTIVANYI, A. (1975): Implications of hepatic drug-metabolizing activity in the therapy of bronchial asthma.
Journal of Allergy and Clinical Immunology 55, S. 125
177. WILSON, J. D.; SUTHERLAND, D. C. et al. (1981): Has the change to beta agonists combined with oral theophylline increased cases of fetal asthma?
Lancet 1981/I, S. 1235
178. WYATT, R.; WEINBERGER, M.; HENDELES, L. (1978): Oral theophylline dosage for the management of chronic asthma.
Journal of Pediatrics 92, SS 125 130

179. YEH, T. F. and PILDES, R. S.: Transplacental aminophylline toxicity in a neonate. Lancet I, S. 910
180. YURCHAK, A. M. and JUSKO, W. J. (1976): Theophylline secretion into breast milk. Pediatrics 57, SS 518 - 520
181. ZASKE, D. E.; MILLER, K. W.; STREM, E. L.; AUSTRIAN, S. and JOHNSON, P. B. (1977): Oral aminophylline therapy. Journal of the American Medical Association 237, SS 1453 - 1455
182. ZIMENT, J. (1978): Respiratory Pharmacology and Therapeutics. W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1978
183. ZWILLICH, C.; SUTTON, F. D. jr.; NEFF, T. A.; COHEN, W. M.; MATTHEY, R. A. and WEINBERGER, M. M. (1975): Theophylline-induced seizures in adults. Correlation with serum concentrations. Annals of Internal Medicine 82, SS 784 - 787 (1975)

16. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. G. Kunkel für die Anregung zu dieser Arbeit, seinen wissenschaftlichen Rat und seine hilfsbereite Unterstützung bei der Durchführung.

Desgleichen gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. K. Borner sowie Frau H. Hartwig und Frau E. Borner aus der Abteilung für Klinische Chemie und Biochemie im Universitätsklinikum Steglitz in Berlin für ihre freundliche Hilfe bei der Bestimmung der Theophyllinserumkonzentrationen. Frau U. Meysel aus der Abteilung für klinische Immunologie und Asthma-Poliklinik der Freien Universität Berlin danke ich recht herzlich für ihre freundliche Hilfe bei den Lungenfunktionsmessungen.

17. Lebenslauf

Am 27. Februar 1953 wurde ich als Sohn des Seelotsen Hans-Jürgen Schupp und seiner Ehefrau Dorothea, geb. Eden, in Emden geboren.

Im Jahre 1959 wurde ich in Emden eingeschult, wechselte 1963 zum Johannes-Althusius-Gymnasium und bestand dort 1971 mein Abitur.

Nach mehreren Monaten Krankenpflegedienst im Städtischen Krankenhaus Emden und im Edgewater Hospital in Chicago/USA wurde ich 1973 zum Wehrdienst eingezogen und war 15 Monate als Sanitäter im Jagdgeschwader Richthofen in Wittmund tätig. Von 1975 - 1976 studierte ich 3 Semester Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin und wechselte 1976 zum Studienfach Humanmedizin an der gleichen Universität. Im Sommer 1977 legte ich das Physikum, im Sommer 1978 den ersten Abschnitt und im Sommer 1980 den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab.

Nach einem interessanten Aufenthalt als "visiting student" an der Universität Pretoria in Südafrika und Absolvierung des Praktischen Jahres in Berlin bestand ich am 09.06.1982 den III. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und erhielt am 11.06.1982 meine Approbation als Arzt.

Seit dem 11.06.1981 bin ich glücklich verheiratet und wurde am 10.06.1983 Vater einer Tochter.

Am 15.10.1982 begann meine ärztliche Tätigkeit im Institut für Klinische Chemie und Biochemie im Universitätsklinikum Steglitz in Berlin unter Prof. Dr. H.-J. Dulce.

